

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 072**

51 Int. Cl.:

**C07D 265/32** (2006.01)

**C07D 409/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2004 E 04764990 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 1664004**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona**

30 Prioridad:

**15.09.2003 DE 10342570**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.09.2015**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH  
(100.0%)  
Alfred-Nobel-Strasse 10  
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**THOMAS, CHRISTIAN;  
BERWE, MATHIAS y  
STRAUB, ALEXANDER**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 545 072 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

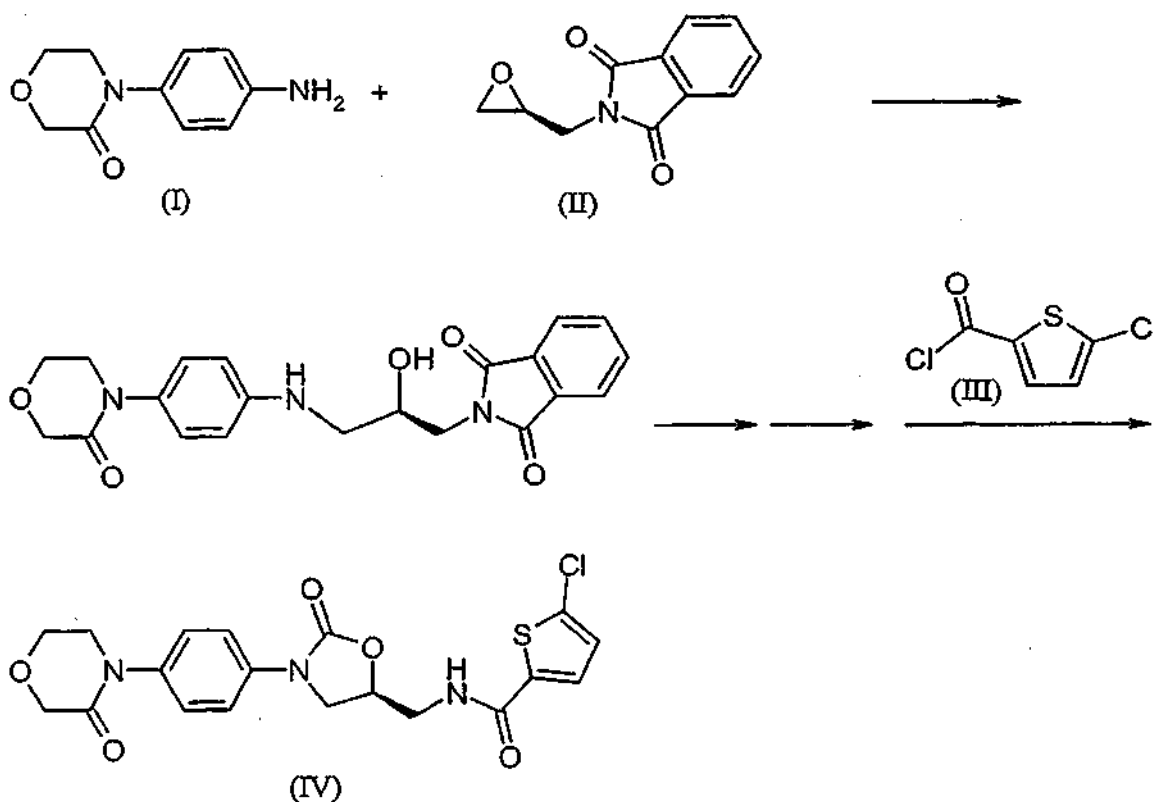
## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona mediante reacción de 4-(4-nitrofenil)-3-morfolinona con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, caracterizado porque la reacción se realiza en un alcohol alifático.

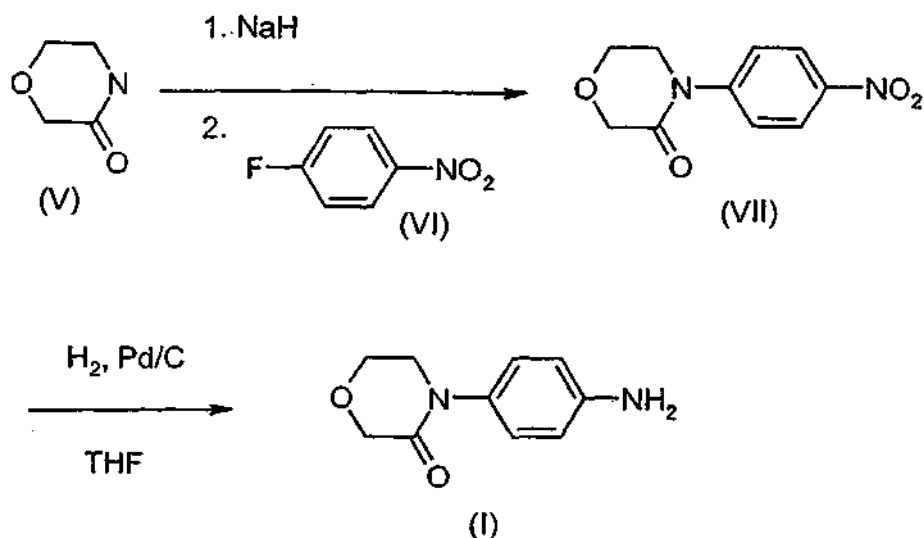
La 4-(4-nitrofenil)-3-morfolinona es un producto semielaborado central de la síntesis de 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida, un inhibidor del factor de coagulación de la sangre Xa, que puede usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de distintas enfermedades tromboembólicas (véase al respecto el documento WO-A 01/47919).

La síntesis de 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida (IV) se realiza según el documento WO-A 01/47919 a partir de 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (I), 2-[[2-(2S)-2-oxiranilmetil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (II) y cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (III):



En el documento WO-A 02/48099 también está descrita la 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona como fase previa para la síntesis de principios activos, pero no se encuentra en el mismo ninguna indicación de la preparación de este compuesto.

Por el contrario, en el documento WO-A 01/47919 también está descrito un procedimiento de preparación para 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (I). A este respecto, se desprotona en primer lugar la morfolina-3-ona (V) con hidruro de sodio y se transforma a continuación con 4-fluornitrobenzol (VI) en 4-(4-nitrofenil)-3-morfolinona (VII). Mediante hidrogenación catalítica de (VII) con hidrógeno en paladio sobre carbón activo en tetrahydrofurano como disolvente se obtiene 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (I):



No obstante, el rendimiento de este procedimiento con 17,6 % del teórico en la primera etapa y 37,6 % del teórico en la segunda es poco satisfactorio. En la segunda etapa, la hidrogenación del grupo nitro (VII), este bajo rendimiento seguramente también está justificado por las condiciones de reacción drásticas, es decir, ocho horas de tiempo de reacción a 70 °C y una presión de hidrógeno de 5 MPa. La alta presión requiere además un considerable despliegue de equipos. El producto originado debe purificarse, además, mediante cristalización. Estos inconvenientes dificultan especialmente la reacción a gran escala.

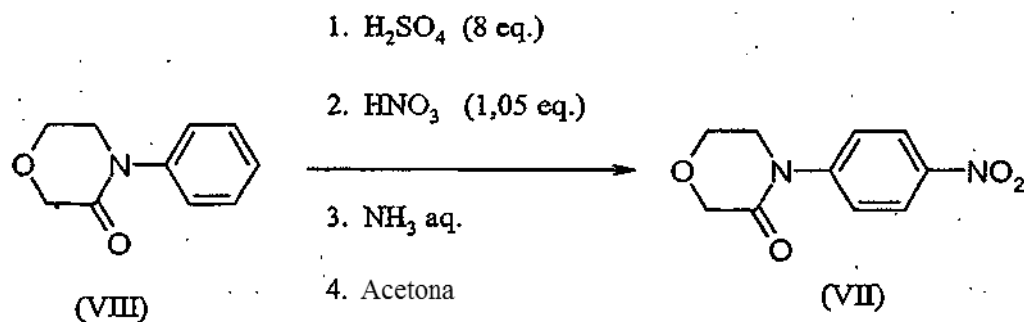
De esto surge el objetivo de la presente invención, un procedimiento simplificado para facilitar la preparación de 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (I) que es adecuado especialmente para la preparación de grandes cantidades.

De manera sorprendente, ahora se ha descubierto que puede llevarse a cabo la reacción de 4-(4-nitrofenil)-3-morfolinona (VII) con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, preferentemente paladio sobre carbón activo (al 5 %), en alcoholes alifáticos, preferentemente en alcoholes con 1 a 4 átomos de C como metanol, etanol o n-butanol. De manera especialmente preferente, la reacción tiene lugar en etanol en solución o en suspensión. Mediante el uso de etanol como disolvente a temperaturas de entre 40 y 120 °C, preferentemente de 75 a 85 °C, y una presión de hidrógeno de 0,2 a 1 MPa, preferentemente de 0,45 a 0,55 MPa, el tiempo de reacción puede disminuirse considerablemente. Por regla general, la reacción finaliza después de aproximadamente una hora. Estas condiciones de reacción leves dan como resultado que el producto (I) se obtenga con un rendimiento excelente y mayor pureza.

En el caso de etanol como disolvente, se añade a la mezcla de reacción, para el tratamiento, únicamente agua y etanol y se elimina el catalizador a 40 °C de la solución del producto por filtración. Mediante la concentración del filtrado al vacío se aísla la 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (I). En el uso de otros disolventes se adaptan las condiciones de tratamiento correspondientes.

En una forma de realización preferente, el filtrado que contiene el producto se hace reaccionar de nuevo directamente, sin que se aisle la 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (I) en la sustancia.

La 4-(4-nitrofenil)-3-morfolinona (VII) se prepara, en el contexto de la presente invención, de otra manera que lo que se describe en el documento WO-A 01/47919, mediante nitración de 4-fenil-3-morfolinona (VIII).



A este respecto, la 4-fenil-3-morfolinona (VIII) se añade a 5 hasta 15 °C de temperatura interior repartidamente en diversas porciones a 7 hasta 8 equivalentes de ácido sulfúrico concentrado y a continuación se remueve

aproximadamente 30 minutos a 25 °C. A continuación se añaden 1,2 equivalentes de ácido nítrico al 65 % a la mezcla de reacción a -10 °C hasta 0 °C. A este respecto, como es frecuente en las nitruraciones, junto con el isómero para deseado también se forman los isómeros orto y meta no deseados. Para el tratamiento, se añaden agua a 5 hasta 15 °C y solución de amoníaco al 25 % para la mezcla de reacción, hasta que se alcanza un valor de pH de 7 a 7,5.

De manera sorprendente, ahora se ha descubierto que el isómero para deseado (VII) se disuelve de manera selectiva tras la adición de acetona y el calentamiento de la mezcla de reacción a 40 °C en la fase orgánica y de esta manera se puede separar de forma sencilla y ventajosa mediante extracción.

En la concentración de la fase orgánica, el producto (VII) se separa por cristalización en una mezcla de acetona/agua y puede aislarse de esta forma.

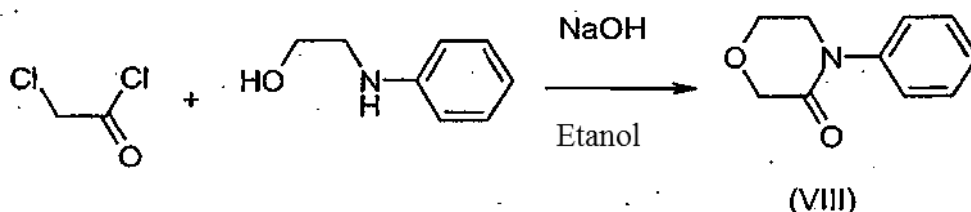
Para la preparación de 4-fenil-3-morfolinona (VIII) están descritas distintas síntesis en la bibliografía:

Según el documento US 3.092.630, 1,4-dioxan-2-ona y anilina se convierten a 340 °C en una autoclave, en la que se obtiene una cierta cantidad de (VII) de la que no se dan detalles.

En *J. Heterocycl. Chem.* 2000, 37, 109-110 se describe la preparación de (VIII) mediante oxidación catalizada de transferencia de fase de 4-fenilmorfolina con permanganato de potasio. No obstante, en este caso surge manganesa fácilmente inflamable como otro producto de reacción. Además, el rendimiento asciende a únicamente al 45 % del teórico y la reacción es muy difícil de llevar a cabo a gran escala.

La reacción de etiléster de ácido 2-cloroacético con 2-anilinoetanol está descrita en *Bull. Soc. Chim. Francia* 1956, 1210-1212 así como en *Zhurnal Organicheskoi Khimii* 1970, 6, 1305-1308 [CA 73:66523]. No obstante, en este caso la desprotonación se realiza con sodio en tolueno o benzol.

Las condiciones de reacción drásticas descritas en el estado de la técnica o las condiciones de reacción, reactivos y disolventes técnicamente costosos que van a aplicarse pueden evitarse al preparar 4-fenil-3-morfolinona (VIII) mediante reacción de cloruro de cloroacetilo con 2-anilinoetanol.



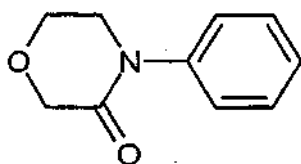
Este procedimiento también es especialmente aplicable a escala técnica. A este respecto, el 2-anilinoetanol se presenta en solución acuosa alcohólica, preferentemente etanólica. Se añaden al mismo tiempo 2,5 a 2,5 equivalentes de cloruro de cloroacetilo y 4 a 8, preferentemente 5 a 7 equivalentes base. Como base se usan soluciones de hidróxido alcalino o alcalinotérreo, preferentemente soluciones de hidróxido de sodio o de hidróxido de potasio, especialmente hidróxido de sodio acuoso. La adición se realiza a una temperatura inferior de la solución de reacción de 30 a 50 °C, preferentemente de 35 a 45 °C. Además, la velocidad de la adición se ajusta de modo que el valor de pH de la solución de reacción esté entre 10 y 13,5, preferentemente entre 12 y 12,5.

Tras el enfriamiento de la solución de reacción de 0 a 10 °C, el producto (VIII) se separa por cristalización y puede obtenerse mediante filtración y lavado con agua fría con mejor rendimiento y mayor pureza.

La invención se explica detalladamente a continuación a través de un ejemplo de realización preferente. A no ser que se haya indicado lo contrario, todas las indicaciones de cantidad que aparecen a continuación hacen referencia a porcentajes en peso.

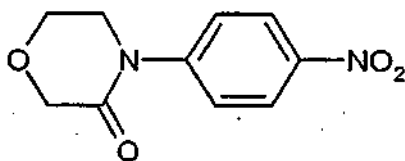
#### Síntesis de 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (I)

##### Etapa 1: 4-fenil-3-morfolinona (VIII)



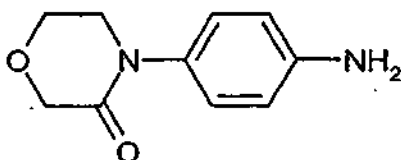
En un recipiente de 26 litros se disuelven 1,65 kg (12,0 mol) de 2-anilinoetanol a temperatura ambiente en 1,53 l de etanol y a continuación se mezclan sin dejar de remover con 4,58 l de agua. La solución se calienta a 38 °C. Después se añaden al mismo tiempo 4,07 kg (3,0 equivalentes) de cloruro de cloroacetilo y 6,60 kg de hidróxido de sodio al 45 % (6,2 equivalentes) en el transcurso de 60 a 80 minutos a una temperatura interior de 38 a 43 °C, de manera que el valor de pH se mantiene entre 12 y 12,5. Se remueve durante 10 minutos a un valor de pH de 12 a 12,5, después se enfría a 2 °C y se remueve durante 30 minutos a esta temperatura. El producto resultante se elimina por filtración y se vuelve a lavar dos veces con 3,3 kg respectivamente de agua fría desalada. El producto húmedo se seca a 50 °C al vacío hasta alcanzar una masa constante.  
Rendimiento: 1700 g (80 % del teórico) de una sustancia sólida blanca.  
Punto de fusión: 114 °C.

**Etapa 2: 4-(4-nitrofenil)-3-morfolinona (VII)**



En un matraz de 2 litros se registran 177 g (1,0 mol) de 4-fenil-3-morfolinona (VIII) a 10 °C de temperatura interior en cuatro porciones de 728 g (7,4 equivalentes) de ácido sulfúrico concentrado. Después se calienta a 25 °C y se remueve a esa temperatura durante 30 minutos. La solución se enfría a -5 °C y en el transcurso de una hora se mezcla con 101,8 g (1,05 equivalentes) de ácido nítrico al 65 %. Se remueve durante una hora a -5 °C. En esta solución se dosifican 1300 ml de agua desalada a 10 °C. A continuación también se ajusta un valor de pH de 7,4 a 10 °C con una solución de amoníaco acuosa al 25 %. La suspensión se mezcla con 2000 g de acetona y se calienta a 40 °C. A este respecto, el producto se disuelve, de manera que las fases pueden separarse. Antes de la fase orgánica se separan 1500 g de mezcla de acetona/agua por destilación, en la que se precipita el producto. La suspensión se enfría a 10 °C, se remueve durante 30 minutos y se aísla el producto. El producto húmedo se lava con 320 g de acetona fría y se seca al vacío a 50 °C.  
Rendimiento: 157 g (70 % del teórico) de una sustancia sólida blanca.  
Punto de fusión: 152 °C.

**Etapa 3: 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (I)**



Se suspenden 60 g (0,27 mol) de 4-(4-nitrofenil)-3-morfolinona (VII) en 480 g de etanol, se mezclan con 3 g de paladio sobre carbón activo (al 5 %) y se carga a 80 °C durante una hora con 0,5 MPa de hidrógeno. Después de finalizar la hidrogenación, la suspensión se mezcla con 80 g de etanol y 270 g de agua, se calienta a 40 °C y el catalizador se separa por filtración. La solución se concentra al vacío y la sustancia sólida restante se seca al vacío a 50 °C hasta alcanzar un peso constante.  
Rendimiento: 48,4 g (93 % del teórico) de una sustancia sólida de color blanco a rojizo.  
Punto de fusión: 171 °C.

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento para la preparación de 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona mediante reacción de 4-(4-nitrofenil)-3-morfolinona con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, **caracterizado porque** la reacción se realiza en un alcohol alifático.
- 5 2. Procedimiento para la preparación de 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el alcohol alifático es etanol.
3. Procedimiento para la preparación de 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** el filtrado que contiene el producto se hace reaccionar de nuevo directamente.
- 10 4. Procedimiento para la preparación de 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la 4-(4-nitrofenil)-3-morfolinona se prepara mediante nitración de 4-fenil-3-morfolinona.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado porque** el tratamiento de la 4-(4-nitrofenil)-3-morfolinona preparada mediante nitración se realiza mediante extracción con acetona.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado porque** la 4-(4-nitrofenil)-3-morfolinona se aísla mediante cristalización en una mezcla de acetona/agua después de la extracción.
- 15 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4 a 6, **caracterizado porque** la 4-fenil-3-morfolinona se prepara mediante reacción de 2-anilinoetanol con cloruro de cloroacetilo.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado porque** el cloruro de cloroacetilo y la base se dosifican al mismo tiempo.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado porque** la base es hidróxido de sodio acuoso.
- 20 10. Procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado porque** la adición de cloruro de cloroacetilo e hidróxido de sodio se realiza a una temperatura interior de 35 a 45 °C y manteniendo un valor de pH de la solución de reacción de entre 12 y 12,5.