

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

91 880

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 12.12.74 (P. 184585)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.75

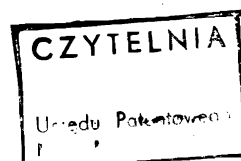
Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977

MKP

C07d 87/28

Int. Cl.².

C07D 265/30



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited,
Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych morfoliny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych morfoliny o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1–3 atomach węgla, a A oznacza rodnik o wzorze ogólnym 2, w którym R^2 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, a B oznacza atom tlenu lub siarki, oraz farmaceutycznie dozwolonych addycyjnych soli tych związków z kwasami.

Pochodne morfoliny wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują właściwości przeciwdepresyjne.

Stwierdzono, że związki te zawierają co najmniej jeden węgiel asymetryczny w pozycji 2 zaznaczonej we wzorze 1, a ponadto – jeśli A oznacza rodnik o wzorze 2, w którym R^2 nie oznacza atomu wodoru, to atom węgla, do którego jest on przyłączony, jest również asymetryczny. Związek racemiczny o ogólnym wzorze 1 może więc być rozszczepiony na 2 lub 4 enancjomeryczne postacie optycznie czynne. Jest oczywiste, że wynalazek obejmuje swym zakresem postać racemiczną związku o wzorze 1 i każdą enancjomeryczną postać optycznie czynną tego związku.

Szczególnością wartości symbolu R^1 , jeśli oznacza on atom chlorowca, jest atom chloru lub bromu.

Poszczególnymi grupami związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są związki o ogólnym wzorze 1, w którym:

R^1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1–3 atomach węgla, a A oznacza rodnik o wzorze 2, w którym R^2 oznacza atom wodoru, a B oznacza atom tlenu lub siarki;

R^1 oznacza atom wodoru lub chloru, albo rodnik metylowy, metoksylowy lub n-propoksylowy, a A oznacza rodnik o wzorze 2, w którym R^2 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, a B oznacza atom tlenu lub siarki;

R^1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1–3 atomach węgla, a A oznacza rodnik o wzorze 2, w którym R^2 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, a B oznacza atom tlenu;

R^1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1–3 atomach węgla, a A oznacza rodnik o wzorze 2, w którym R^2 oznacza atom wodoru, a B oznacza atom tlenu;

R^1 oznacza atom wodoru lub chloru, rodnik metylowy, metoksylowy lub n-propoksylowy, a A oznacza rodnik o wzorze 2, w którym R^2 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, a B oznacza atom tlenu;

R^1 oznacza atom wodoru lub chloru, rodnik metylowy lub metoksylowy, a A oznacza rodnik o wzorze 2, w którym R^2 oznacza atom wodoru, a B oznacza atom tlenu.

Poszczególne związki wytwarzane w sposób według wynalazku są opisane w przykładach, a najbardziej korzystnymi związkami są: 2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4- benzoksazynon-3-ylo-4-metylomorfolina i 2-/4H-2,3-dwuhydro-5-metylo-1,4- benzoksazynon-3-ylo-4-metylo/-morfolina i sole tych związków, jak określono wyżej.

Odpowiednią solą addycyjną pochodnych morfoliny z kwasem jest chlorowodorek, bromowodorek, fosforan, siarczan, cytrynian, octan, maleinian, szczawian.

Według wynalazku sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 i A mają znaczenia określone wyżej przy definiowaniu tego wzoru, polega na dekarboksylacji związku o wzorze ogólnym 3, w którym R^1 , R^2 i B mają wyżej podane znaczenia, a R^3 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla. R^3 korzystnie oznacza rodnik etylowy. Dekarboksylację prowadzi się w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, np. w wodzie lub etanolu, przy ogrzewaniu do temperatury wrzenia użytego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika. Reakcję można również prowadzić w obecności kwasu lub zasady, korzystnie kwasu solnego lub wodorotlenku sodu.

W przypadku gdy produkt o wzorze 1 pożądaný jest w postaci enancjomeru optycznie czynnego, w sposobie według wynalazku stosuje się optycznie czynny enancjomer związku wyjściowego o wzorze 3, albo produkt o wzorze 1 otrzymany w postaci racemicznej rozdziela się na enancjomery w znany sposób.

Związek wyjściowy o wzorze 3, stosowany w sposobie według wynalazku można otrzymać przez poddanie reakcji soli sodowej związku o wzorze 4 ze związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym R^3 ma wyżej podane znaczenie. Związek o wzorze 5 można otrzymać poddając reakcji odpowiednią aminę z reaktywną pochodną morfoliny.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku wykazują przeciwdepresyjne działanie u zwierząt cieplokrwistych, co stwierdzono przeprowadzając standardowe badania zdolności przeciwdziałania obniżenia ciepłoty u myszy wywołanego przez podanie rezerpiny. Efekt ten jest głównie stosowany do ustalania względnej aktywności przeciwdepresyjnej w badaniach pokrewnych związków chemicznych. Przeciwdziałanie to można wykazać przez cofnięcie hipotermii wywołanej rezerpiną według próby znanej jako test RHL, opisany przez Askew, Life Sciences 1963, 2,725. Przeciwdziałanie można również wykazać przez antagonizm aktywnego związku w wywołaniu hipotermii rezerpiną w próbie znanej jako test RHH, opisany przez Garattini i in. J.Pharm.Pharmacol. 1962, 14.509.

Próbę RHL prowadzi się w następujący sposób:

Myszy utrzymuje się w pomieszczeniu o stałej temperaturze $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ w grupach po 4 zwierzęta. Każdej myszy wstrzykuje się podskórnie rezerpinę w postaci octanu, w ilości 2 mg/kg wagi ciała w przeliczeniu na zasadę i po upływie 17 godzin rejestruje się temperaturę w przełyku każdej myszy za pomocą sondy wprowadzonej przewodem pokarmowym i połączonej z termometrem elektrycznym o dokładności skali $0,1^{\circ}\text{C}$, oznaczając jako temperaturę T_0 . Po zmierzeniu temperatury natychmiast podaje się doustnie myszom badany związek, lub imipraminę, w każdej grupie myszy tę samą substancję i po upływie 4 godzin rejestruje się temperaturę w przełyku, oznaczając jako temperaturę T_4 . Badany związek wstrzykuje się w postaci roztworu, w dawkach 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 mg/kg, przy czym imipraminę stosuje się jako próbę kontrolną. Po licznych badaniach ustalono, że 3 mg/kg imipraminy powoduje u myszy uprzednio poddanej działaniu rezerpiny średni wzrost temperatury o 3°C , a po dawce 1 mg/kg średni wzrost temperatury o $1,7^{\circ}\text{C}$. Badany związek, który dawał średni wzrost temperatury równy albo wyższy w porównaniu ze wzrostem temperatury przy 1 mg/kg imipraminy w próbie porównawczej z grupą myszy poddanych testowi w tym samym dniu, uznano jako aktywny przy danej dawce.

RHH prowadzi się w następujący sposób:

Myszy utrzymuje się w pomieszczeniu o stałej temperaturze $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ w grupach po 8 zwierząt i rejestruje temperaturę w przełyku za pomocą sondy wprowadzonej przewodem pokarmowym, połączonej z termometrem elektrycznym o dokładności skali $0,1^{\circ}\text{C}$.

Natychmiast, po zmierzeniu temperatury, każdej myszy w poszczególnej grupie podaje się doustnie badany związek lub roztwór soli, jako próbę kontrolną. Po upływie 1 godziny ponownie mierzy się temperaturę, oznaczając jako T_0 i każdej myszy w poszczególnej grupie wstrzykuje się podskórnie rezerpinę w postaci octanu, w ilości 2 mg/kg wagi ciała, w przeliczeniu na zasadę, po czym mierzy się temperaturę po 1,2 i 4 godzinach, oznaczając ją jako T_1 , T_2 i T_4 . Aktywność badanego związku oblicza się z łącznej średniej obniżki oznaczonej jako T_D przez porównanie z wynikami prób kontrolnych prowadzonych w takich samych warunkach, lecz przy stosowaniu tylko rezerpiny, oznaczonych jako T_R , według równania:

$$T_{D \text{ lub } R} = 3 T_0 - (T_1 + T_2 + T_4)/.$$

Symbolem ED_6 oznacza się poziom dawki środka leczniczego, który wywołuje średnią łączną obniżkę temperatury (T_D) o 6°C w stosunku do próby kontrolnej (T_R).

Wszystkie związki wymienione w opisie wykazują według testu RHL lub ED_6 według testu RHH, aktywność poniżej lub równą dawce 100 mg/kg w przeliczeniu na wolną zasadę.

Wodoroszczawian 2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-ylo-metylo/-morfoliny wykazuje w dawce doustnej u myszy LD_{50} 800 mg/kg.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być stosowane w postaci preparatów farmaceutycznych, zawierających jako substancję czynną ten związek w połączeniu z nietoksycznym, farmaceutycznie dozwolonym rozcieńczalnikiem lub nośnikiem.

Preparat farmaceutyczny może być wytwarzany w znany sposób w postaci odpowiedniej do stosowania doustnie lub pozajelitowo, jako tabletki, kapsułki, wodne lub olejowe roztwory albo zawiesiny, emulsje, sterylne roztwory lub zawiesiny wodne lub olejowe do zastrzyków lub proszki do zawiesin.

Preparat może również zawierać dodatkowo jeden lub kilka znanych leków z grupy środków neuroleptyczno-uspokajających, np. chlorpromazynę, prochlorperazynę, trifluoperazynę i haloperidol, inne leki uspokajające i odprężające, np. chlordiazepoksyd, fenobarbiton i amylobarbiton, środki blokujące betaadrenergiczne, np. propranol, leki stosowane w chorobie Parkinsona, np. benzoheksol i inne środki przeciwdepresyjne, np. imipraminę, desipraminę, amitryptylinę, nortryptylinę; leki typu emfetaminy i inhibitory monoaminooksydazy, np. fenelzynę i mebanazynę.

Korzystną postacią preparatu farmaceutycznego, odpowiednią do stosowania doustnego w postaci jednostkowej jest tabletki lub kapsułka, zawierająca 20–200 mg składnika czynnego, a do zastrzyków domięśniowych lub dożylnych – sterylne roztwory wodne, zawierające 0,5–4% wagowych składnika czynnego.

Preparat farmaceutyczny może być normalnie stosowany do leczenia lub profilaktycznie w chorobach depresyjnych, doustnie w całkowitych dawkach dziennych 50–1000 mg składnika czynnego lub dożylnie albo domięśniowo w dawce dziennej 10–200 mg, podawany 2–3 razy dziennie.

P r z y k ł a d I. Roztwór 0,8 g wodoroszczawianu 2-/4H-2,3-dwuhydro-2-etoksykarbonylo-1,4-benzoksazynon-3-ylo-4-metylo/-morfoliny w 30 ml 2N kwasu solnego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym mieszaninę ochłodzono, zalkalizowano i wyekstrahowano chloroformem. Ekstrakt przemyto wodą i wysuszono, po czym odparowano chloroform pod zmniejszonym ciśnieniem. Jako pozostałość otrzymano 2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-ylo-4-metylo/-morfolinę, którą przetworzono na wodoromaleinin o temperaturze topnienia po krystalizacji z metanolu $175-177^\circ\text{C}$.

2-/4H-2,3-dwuhydro-2-etoksykarbonylo-1,4-benzoksazynon-3-ylo-4-metylo/-morfolinę użytą jako związek wyjściowy otrzymano w następujący sposób. Do roztworu 1,9 g soli 2-/2-hydroksyanilinometylo/-morfoliny z kwasem p-toluenosulfonowym, w 50 ml dwumetyloformamidu dodano w atmosferze azotu 0,3 g wodoru sodu w postaci 80% olejowej zawiesiny i mieszano w temperaturze 18°C w ciągu 1 godziny, następnie mieszaninę oziębiono do temperatury 5°C i dodano 0,89 ml chloromalonianu dwuetylu, po czym mieszano w temperaturze 10°C w ciągu 1 godziny i jeszcze w temperaturze 18°C w ciągu 48 godzin. Mieszaninę poreakcyjną wiano do mieszaniny octanu etylu z lodem, następnie z oddzielonej warstwy organicznej odparowano octan etylu pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oleistą oczyszczono chromatograficznie z roztworu w mieszaninie 1 : 1 etanolu i octanu etylu na krzemianie magnezu. Otrzymano 2-/4H-2,3-dwuhydro-2-etoksykarbonylo-1,4-benzoksazynon-3-ylo-metylo/-morfolinę w postaci oleistej, którą użyto bez dalszego oczyszczania.

P r z y k ł a d II. Postępowano jak w przykładzie I stosując odpowiedni związek wyjściowy o wzorze 3 i otrzymano związki o wzorze 6 scharakteryzowane w poniższej tablicy.

T a b l i c a

A	R	Sól	Temp. topn., °C Rozpuszczalnik do kryst.
-O-CH ₂ -	H	wodoromaleinian	150–152* etanol
-O-CH ₂ -	H	wodoromaleinian	150–151** etanol
-O-CH ₂ -	8 – Cl	wodoromaleinian	152–155 etanol
-S-CH ₂ -	H	wodoromaleinian	168–172 etanol
-O-CH ₂ -	5 – CH ₃	wodoromaleinian	105–109 metanol
-O-CH ₂ -	6 – CH ₃ O	wodoromaleinian	155–158 etanol
-O-CH ₂ -	6-n-C ₃ H ₇ O	wodoromaleinian	107–113 etanol
-O-CH ₂ -	7 – CH ₃	wodoromaleinian	172–175 etanol
-O-CH ₂ -	5 – Cl	wodoromaleinian	132–137 etanol
-O-CH ₂ -	5 – F	wodoromaleinian	146–148 etanol
-O-CH ₂ -	5 – OCH ₃	wodoromaleinian	165–168 etanol

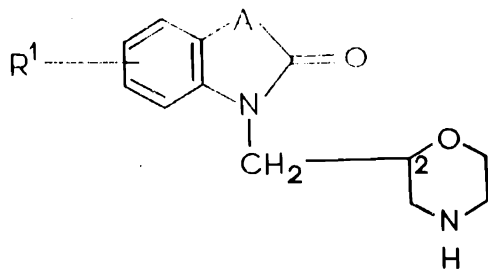
* izomer /2S/ $[\alpha]_D^{25} - 5,8^\circ$ (c = 1 w metanolu)

** izomer /2R/ $[\alpha]_D^{25} + 6,0^\circ$ (c = 1 w metanolu)

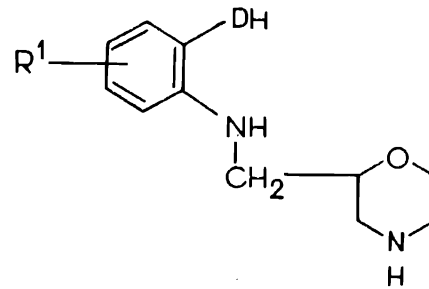
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych morfoliny o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1–3 atomach węgla, a A oznacza rodnik o wzorze ogólnym 2, w którym R² oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, a B oznacza atom tlenu lub siarki, oraz farmaceutycznie dozwolonych addycyjnych soli tych związków z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że poddaje się dekarboksylacji związek o wzorze ogólnym 3 w postaci racemicznej albo enancjomerycznej /R/ lub /S/, w którym R¹, R² i B mają wyżej podane znaczenia, a R³ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla i w przypadku, gdy otrzymany produkt jest w postaci racemicznej, produkt ten ewentualnie rozdziela się na enancjomery w znany sposób.

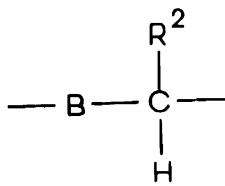
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek wyjściowy ogrzewa się w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku w obecności zasady.



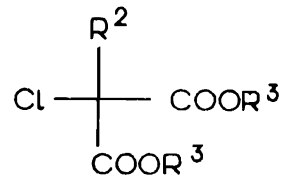
Wzór 1



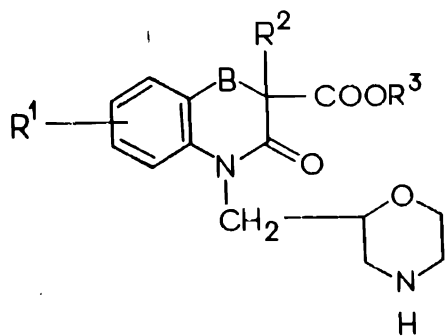
Wzór 4



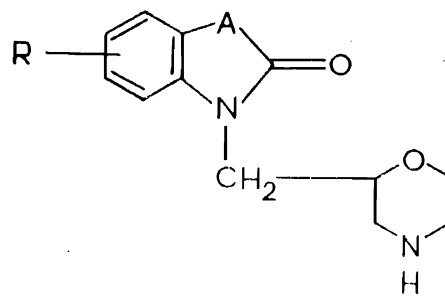
Wzór 2



Wzór 5



Wzór 3



Wzór 6