

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

90331

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 12.12.74 (P. 176409)

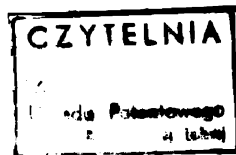
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.75

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1977

MKP C07d 87/28

Int. Cl². 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 ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1–3 atomach węgla, zaś A oznacza atom tlenu, albo rodnik metylenowy lub grupę o wzorze ogólnym 2, w którym R^2 i R^3 są takie same lub różne i oznaczają niezależnie atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, a B oznacza atom tlenu lub siarki, albo rodnik metylenowy lub alkilometylenowy (-CH-alkil), w którym alkil zawiera 1–3 atomy węgla, oraz farmaceutycznie dozwolonych addycyjnych soli tych związków z kwasami.

Pochodne morfoliny wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują działanie 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 i R^3 są różne, to atom węgla, do którego są one przyłączone, 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.

Szczególną wartością 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 grupę o wzorze 2, w którym R^2 i R^3 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, a B oznacza atom tlenu lub siarki, albo rodnik metylenowy;

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

R^1 oznacza atom wodoru lub chloru, albo rodnik metylowy, metoksyowy lub n-propoksyowy, a A oznacza atom tlenu albo rodnik metylenowy lub grupę o wzorze 2, w którym R^2 i R^3 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik metylowy a B oznacza atom tlenu lub siarki, albo rodnik metylenowy lub metylometylenowy ($-\text{CHCH}_3$);

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 i R^3 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, a B oznacza atom tlenu, albo rodnik metylenowy lub alkilometylenowy ($-\text{CH-alkil}$), w którym alkil zawiera 1–3 atomy węgla;

R^1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1–3 atomach węgla, a A oznacza grupę o wzorze 2, w którym R^2 i R^3 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, a B oznacza atom tlenu lub rodnik metylenowy;

R^1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1–3 atomach węgla, a A oznacza grupę o wzorze 2, w którym R^2 i R^3 są takie same lub różne i oznaczają 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 grupę o wzorze 2, w którym R^2 i R^3 oznaczają atom wodoru, a B oznacza atom tlenu lub rodnik metylenowy;

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

R^1 oznacza atom wodoru lub chloru, albo rodnik metylowy, metoksyowy lub n-propoksyowy, a A oznacza grupę o wzorze 2, w którym R^2 i R^3 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik metylowy, a B oznacza atom tlenu, albo rodnik metylenowy lub metylometylenowy ($-\text{CHCH}_3$);

R^1 oznacza atom wodoru lub chloru, albo rodnik metylowy lub metoksyowy, a A oznacza grupę o wzorze 2, w którym R^2 i R^3 oznaczają atom wodoru, a B oznacza atom tlenu lub rodnik metylenowy;

R^1 oznacza atom wodoru lub chloru, albo rodnik metoksyowy lub metylowy, a A oznacza grupę o wzorze 2, w którym R^2 i R^3 oznaczają 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-dwuwodoro-1,4-benzoksazyn-3-on-4-ylo-metylo)-morfolina i 2-(4H-2,3-dwuwodoro-5-metylo-1,4-benzoksazyn-3-on-4-ylo-met ylo)-morfolina oraz sole tych związków, jak określono wyżej.

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

Według wynalazku sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1–3 atomach węgla, zaś A oznacza atom tlenu, albo rodnik metylenowy lub grupę o wzorze ogólnym 2, w którym R^2 i R^3 są takie same lub różne i niezależnie oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, a B oznacza atom tlenu lub siarki albo rodnik metylenowy lub alkilometylenowy, w którym grupa alkilowa zawiera 1–3 atomy węgla, oraz farmaceutycznie dozwolonych soli addycyjnych z kwasami tych związków, polega na cyklizacji związku o ogólnym wzorze 3, w którym R^1 i A mają wyżej podane znaczenia. Reakcję prowadzi się w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. ksylenu lub wody, w obecności kwasu, np. kwasu p-toluenosulfonowego lub bromowodoru i można ją przyspieszyć lub zakończyć stosując ogrzewanie.

W celu otrzymania związku o wzorze 1 w postaci enancjomeru optycznie czynnego stosuje się substrat o wzorze 3 w postaci czynnej albo otrzymany produkt o wzorze 1 rozdziela się na optycznie czynne enancjomery w znany sposób.

Związek wyjściowy o wzorze 3, stosowany w sposobie według wynalazku można otrzymać przez poddanie reakcji soli sodowej związku o ogólnym wzorze 4, w którym R^1 i A mają wyżej podane znaczenia, z epichlorohydryną, następnie poddanie otrzymanego związku epoksydowego reakcji z etanoloaminą.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku wykazują przeciwdepresyjne działanie u zwierząt ciepłokrwistych, co stwierdzono przeprowadzając standardowe badanie 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.

Próbie RHL prowadzi się w następujący sposób.

Myszy utrzymuje się w pomieszczeniu o stałej temperaturze $21 \pm 1^\circ\text{C}$ 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 temperaturę jako 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 poddawanych testowi w tym samym dniu, uznano jako aktywny przy danej dawce.

Próbie RHH przeprowadza się w następujący sposób.

Myszy utrzymuje się w pomieszczeniu o stałej temperaturze $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$ w grupach po 6 zwierząt i rejestruje temperaturę w przełyku za pomocą sondy wprowadzanej 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, oznaczanych jako T_R , według równania: T_D 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 doustnego 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. propranolol; leki stosowane w chorobie Parkinsona, np. benzheksol i inne środki przeciwdepresyjne np. imipraminę, desipraminę, amitryptylinę, nortryptylinę; leki typu amfetaminy i inhibitory monoaminooksydazy, np. fenelzynę i mebanazynę.

Korzystną postacią preparatu farmaceutycznego, odpowiednią do stosowania doustnego w postaci jednostkowej jest np. tabletki lub kapsułki, 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.

Przykład 1. Mieszaninę 26,6 g 4-[2-hydroksy-3-(2-hydroksyetyloamino)-propylo]-4H-2,3-dwuwodoroo-1,4-benzoksazynonu-3 i 41,6 g kwasu p-toluenosulfonowego w 100 ml ksylenu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, usuwając wodę azeotropowo, stosując nasadkę Dean Starka. Mieszaninę poreakcyjną ochłodzono do temperatury 60°C , następnie dodano 50 ml wody i 18 ml 19 N roztworu wodnego wodorotlenku sodu, po czym oddzielono warstwę wodną i wyekstrahowano dwukrotnie octanem etylu w porcjach 100 i 50 ml. Połączone ekstrakty w octanie etylu i ksylenu odparowano do suchości i pozostałość przetworzono w zwykły sposób na sól z kwasem maleinowym, otrzymując po krystalizacji z etanolu wodoromaleinian 2-(4H-2,3-dwuwodoroo-1,4-benzoksazyn-3-on-4-ylo-metylo)-morfoliny o temperaturze topnienia $175\text{--}176^{\circ}\text{C}$.

Powyższą cyklizację przeprowadzono również przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną związku wyjściowego z 48% roztworem wodnym bromowodoru.

4-[2-hydroksy-3-(2-hydroksyetyloamino)-propylo]-4H-2,3-dwuwodoro-1,4-benzoksazynon-3, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Do zawiesiny 149 g 4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynonu-3 w 400 ml epichlorohydryny dodano 100 ml wody destylowanej i mieszając ogrzano do temperatury 50°C, po czym, stale mieszając wkroplono w ciągu 1 godziny, utrzymując temperaturę 50°C, 250 ml 4,2 N roztworu wodnego wodorotlenku sodu i mieszając ogrzewano jeszcze w temperaturze 50°C w ciągu 30 minut. Mieszaninę poreakcyjną ochłodzono do temperatury 20°C i pozostawiono do rozwarstwienia. Dolną warstwę organiczną przeemyto 250 ml wody i nadmiar epichlorohydryny oddestylowano pod ciśnieniem 14 mm Hg, nie przekraczając temperatury 70°C. Do pozostałości dodano 200 ml wody i poddano destylacji pod ciśnieniem 14 mm Hg, nie przekraczając temperatury 70°C. Surowy epoksyd otrzymany w ten sposób w postaci klarownego, gęstego oleju użyto bez dalszego oczyszczania. Do 200,3 g surowego epoksydu, energicznie mieszając i utrzymując temperaturę 20°C, szybko dodano mieszaninę 480 ml etanoloaminy i 120 ml wody o temperaturze 24°C. Po upływie 17 minut reakcji, mieszanina osiągnęła temperaturę 57°C i kontynuowano jeszcze mieszanie w ciągu 13 minut, przy czym temperatura mieszaniny reakcyjnej obniżyła się do 45°C. Nadmiar wody i etanoloaminy oddestylowano pod ciśnieniem 14 mm Hg, ogrzewając do temperatury 100°C. Do pozostałości dodano 250 ml ksylenu i pozostałą etanoloaminę oddestylowano w postaci azeotropu ksylenu/etanoloamina. Pozostałość ochłodzono i przekrystalizowano z metyloizobutyloketonu, otrzymując 4-(2-hydroksyetyloamino)-propylo-/4H-2,3-dwuwodoro-1,4-benzoksazynon-3 o temperaturze topnienia 109,5–110°C.

Przykład II. Postępowano podobnie jak w przykładzie I stosując odpowiedni substrat o wzorze 3. Otrzymano związki o wzorze 5, których charakterystykę zestawiono w poniższej tablicy.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych morfoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo rodnik alkilowy albo aloksylowy o 1–3 atomach węgla, a A oznacza atom tlenu, albo rodnik metylenowy lub grupę o wzorze ogólnym 2, w którym R² i R³ są takie same lub różne i oznaczają niezależnie atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, a B oznacza atom tlenu lub siarki, albo rodnik metylenowy, lub alkilometylenowy, w którym alkil zawiera 1–3 atomów węgla, oraz farmaceutycznie dozwolonych addycyjnych soli tych związków z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że poddaje się cyklizacji związek o wzorze 3, w którym R¹ i A mają wyżej podane znaczenie, użyty w postaci racemicznej albo w postaci enancjometrycznej (R lub S) i w przypadku otrzymania produktu 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 cyklizację prowadzi się w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku w obecności kwasu.

3. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się kwas tolueno-p-sulfonowy lub bromowodorowy.

4. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że jako rozcieńczalnik lub rozpuszczalnik stosuje się ksylen, toluen lub wodę.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że cyklizację przyspiesza się lub doprowadza do końca stosując ogrzewanie.

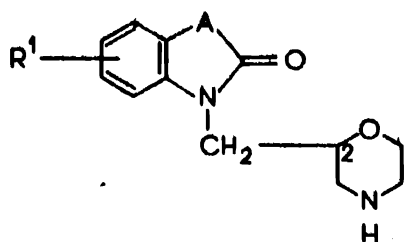
T a b l i c a

A	R	Sól	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji
-CH ₂ CH ₂ -	H	wodoroszczawian	170-175	etanol
-O-C(CH ₃) ₂ -	H	wodoroszczawian	187-190	metanol
-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 ₈ H ₁₇ O	wodoromaleinian	107-113	etanol
-O-CH ₂ -	7-CH ₃	wodoromaleinian	172-175	etanol
-CH(CH ₃)/CH ₂ -	H	wodoromaleinian	158-161***	etanol
-CH ₂ -	H	wodoromaleinian	161-163	metanol
-O-	H	wodoroszczawian	245 (rozkład)	wodny metanol
-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

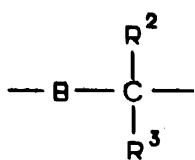
*/ izomer (2S) $[\alpha]_D^{25} - 5,8^\circ$ (c = 1 w metanolu)

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

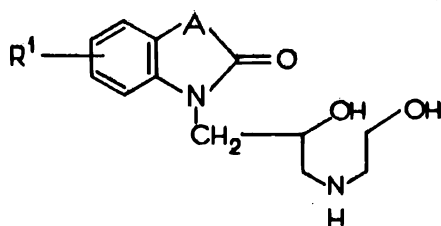
***/ mieszanina 1 : 1 diastereoizomerów



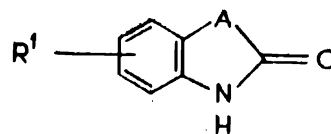
Wzór 1



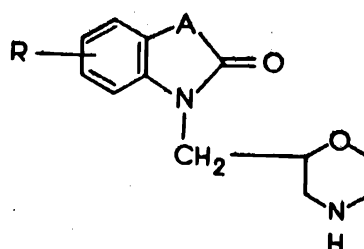
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5