



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
57743/73	13 de diciembre de 1.973	INGLATERRA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(48) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(49) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	G 07 D // A 61 K	432.897

(5A) TITULO DE LA INVENCION

**"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE MORFOLINA"**

(71) SOLICITANTE (ES)

**IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa**

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

**Imperial Chemical House, Millbank, Londres, SW1P 3JF, Inglaterra.**

(72) INVENTOR (ES)

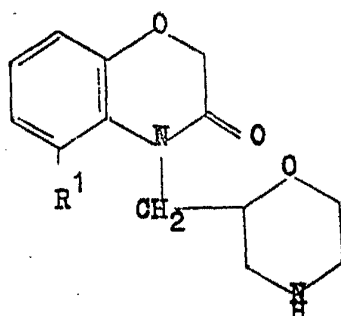
**ROY FREDERICK MAISEY**

(73) TITULAR (ES)

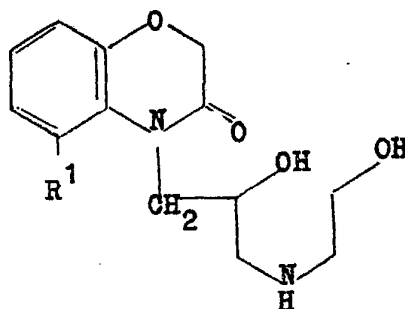
(74) REPRESENTANTE

**D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET**

Este invento se refiere a un procedimiento para obtener nuevos derivados de morfolina, que poseen propiedades antidepresoras, de fórmula:



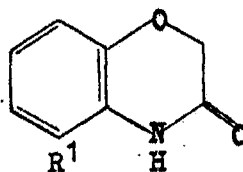
10 en la que R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, radical de la fórmula y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende ciclizar un compuesto de fórmula



20 en la que R<sup>1</sup> tiene los significados antes establecidos, tras lo cual si se desea una sal, se hace reaccionar la base libre con un ácido que proporcione un anión farmacéuticamente aceptables. La reacción puede llevarse a cabo en un diluyente o solvente, por ejemplo xileno o agua, en presencia de un ácido, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico o bromhídrico, y puede acelerarse

25 o completarse por la aplicación de calor.

El material de partida de fórmula II, se puede obtener por reacción de la sal sódica del compuesto de fórmula:



III

5

con epíclorhidrina seguido por reacción del epóxido así formado con etanolamina.

10

Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, adecuada, del compuesto de fórmula I es, por ejemplo, un hidrocioruro, hidrobromuro, fosfato o sulfato, o un citrato, acetato u oxalato.

15

Los compuestos obtenidos por el procedimiento del invento poseen actividad antidepresora en los animales de sangre caliente y ello puede demostrarse por su capacidad para contrarrestar la hipotermia normalmente inducida en los ratones por la reserpina.

El ensayo, conocido como ensayo RHL, se describe en Askew, "Life Sciences", 1963, 2, 725.

20

El ensayo RHL se realiza como sigue:

25

Los ratones se mantienen en un local con temperaturas constante de  $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$ . Cada individuo de los grupos de 4 ratones recibe reserpina (2 mg de base por kg de peso corporal, administrado por vía subcutánea, como acetato). Diecisiete horas más tarde, se registra la temperatura esofágica ( $T_0$ ) de cada ratón por medio de una sonda oralmente insertada que está conectada a un termómetro graduado en grados centígrados y que proporciona lecturas aproximadas a  $0,1^{\circ}\text{C}$ . Inmediatamente después de la toma de la temperatura, se administra el compuesto de ensayo o imipramina a los ratones por vía oral; cada ratón de un grupo de 4 recibe la misma sustancia, y se toman nueva-

30

mente las temperaturas esofágicas ( $T_4$ ) después de 4 horas.

El compuesto de ensayo se dosifica según diluciones convenientes, por ejemplo 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 mg/kg. Se emplea imipramina como control. Con un elevado número de ensayos se comprobó que 3 mg/kg de imipramina produce un aumento promedio de temperatura de  $3^{\circ}\text{C}$  en un ratón tratado con reserpina. Con 1 mg/kg produce un aumento promedio de  $1,7^{\circ}\text{C}$ . Un compuesto de ensayo que con cierto nivel de dosis origina un aumento de temperatura igual o mayor que el causado por 1 mg/kg de imipramina, sobre un grupo diferente de ratones el mismo día, se considera como "activo" a esa dosis.

El compuesto de fórmula I, en la que R' es hidrógeno, es activo a 1 mg/kg en este ensayo. El compuesto de fórmula I, en la que R' es hidrógeno, en forma de su hidrógeno-oxalato, tiene una LD50 en el ratón de 300 mg/kg cuando se dosifica oralmente.

Es factible lograr una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un derivado de morfina de fórmula I asociado con un diluyente o vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica puede tener, por ejemplo, una forma adecuada para administración oral o parenteral, a cuyos efectos pueden ser formuladas por medios conocidos en el arte en la forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles inyectables, o polvos dispersables.

La composición farmacéutica puede asimismo contener una o más drogas conocidas elegidas entre agentes neuroléptico-sedantes, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, drogas usadas

en el tratamiento del parkinsonismo, y otras drogas antidepresoras.

Una composición farmacéutica preferida es una tableta ó cápsula, que contienen entre 20 y 200 mg de ingrediente activo de fórmula I o una solución acuosa estéril que contenga entre 0,5 y 2% en peso de ingrediente activo de fórmula I.

La composición farmacéutica será normalmente administrada al hombre para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades depresivas a una dosis tal, que cada paciente reciba una dosis oral diaria total entre 50 mg y 500mg de ingrediente activo por día o una dosis intravenosa total entre 10 y 100 mg por día, administrando la composición 2 ó 3 veces por día.

El invento es ilustrado, pero no limitado, por los Ejemplos siguientes:

Ejemplo 1

Una mezcla de 4-(2-hidroxi-3-(2-hidroxietilamino)propil)-4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3ona (26,6 g) con ácido p-tolueno-sulfónico (41,6 g) en xileno (100 ml) se calentó bajo reflujo durante 3 horas, recogiendo el agua formada en un aparato Dean & Stark. La mezcla se enfrió a 60°C y se agregó agua (50 ml), seguido de hidróxido de sodio 19N (18 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo (100, 50 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo y xileno se evaporaron a sequedad y el residuo se convirtió a una sal de maleato por procedimientos normales para dar hidrógeno maleato de 2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3ona-4-ilmetil) morfolina con punto de fusión 175-176°C, con recristalización en etanol.

La ciclización anterior fue realizada también

refluyendo el material inicial en ácido bromhídrico al 48% en peso/volumen. La 4-(2-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)propil)-4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona usada como material inicial puede obtenerse de la manera siguiente:

5

Se agregó agua destilada (100 ml) a una suspensión de 4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona (149 g) en epíclorhidrina (400 ml). La mezcla se agitó y calentó a 50°C y durante 1 hora se agregó por gotas hidróxido de sodio acuoso 4,2N (250 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos más, luego se enfrió a 20°C y se dejó en reposo. La capa orgánica inferior fue separada y lavada con agua (250 ml). El exceso de epíclorhidrina se eliminó por evaporación bajo una presión de 14 mm (temperatura máxima 70°C). Luego se agregó agua (200 ml) a la mezcla de la reacción; más tarde se extrajo el agua por evaporación a 14 mm de presión (temperatura máxima 70°C). Se obtuvo así el epóxido crudo como aceite transparente viscoso que fue empleado sin purificación adicional.

10

15

20

Al epóxido crudo vigorosamente agitado a 20°C (200,3 g) se agregó rápidamente una mezcla de etanolamina (480 ml) y agua (120 ml) que tenía una temperatura de 24°C.

25

Después de 17 minutos la mezcla de reacción alcanzó una temperatura estable de 57°C. La agitación prosiguió por otros 13 minutos, permitiéndose que la mezcla de reacción se enfriara a 45°C. El exceso de agua y de etanolamina se eliminó por destilación bajo una presión de 14 mm y a una temperatura máxima de 100°C. Se agregó xileno (250 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo toda la etanolamina residual mediante la destilación del azeótropo xileno/etanolamina. El residuo fue enfriado y recristalizado con metil isobutil cetona para dar

30

4-(2-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)propil)-4H-2,3-dihidro-1,4-

benzoxazin-3-ona, punto de fusión 109,5-110°C.

Ejemplo 2

Una mezcla de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)propil-4H-2,3-dihidro-5-metil-1,4-benzoxazin-3-ona (5,7g) y ácido p-toluenosulfónico (4,3g) en tolueno (200 ml), se calentó a reflujo con agitación durante 1,5 horas, recogiendo el agua formada en un aparato Dean & Stark. El tolueno se evaporó in vacuo, el residuo fue disuelto en agua (30 ml) y se lavó con éter. La capa acuosa enfriada fue alcalinizada con una solución acuosa de hidróxido sódico 18N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 ml). Los extractos orgánicos se evaporaron in vacuo proporcionando una goma que se convirtió a una sal cristalina de hidrógenomaleato por procedimientos normales, para dar hidrógenomaleato de 2-(4H-2,3-dihidro-5-metil-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil) morfolina, p.f. 105-109°C tras la recristalización en metanol.

La 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)propil-4H-2,3-dihidro-5-metil-1,4-benzoxazin-3-ona, usada como material de partida, se puede preparar como sigue:

Una mezcla de epíclorhidrina (7,8 ml) y de la sal sódica preparada a partir de 4H-2,3-dihidro-5-metil-1,4-benzoxazin-3-ona (1,6 g) e hidruro sódico (0,32 g) en dimetilsulfóxido (20 ml), se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas a 50-55°C. La mezcla fue vertida en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). La orgánica fue lavada con agua (3 x 50 ml) y se evaporó in vacuo. El exceso de epíclorhidrina fue separado por adición de agua (2 x 20 ml) al residuo y se evaporó bajo una presión de 14 mm (temperatura máxima 50°C). El epóxido en bruto se obtuvo así como un aceite claro que se empleó inmediatamente sin ulterior purificación.

5. Una mezcla fría de etanolamina (32 ml) y agua (13 ml) se añadió a 4-(2,3-epoxipropil)-4H-2,3-dihidro-5-metil-1,4-benzoxazin-3-ona en bruto (13,9 g). La suspensión fuertemente agitada fue calentada a 40-45°C durante 2 horas. Se obtuvo una solución clara a partir de la cual se precipitó el producto con agua.

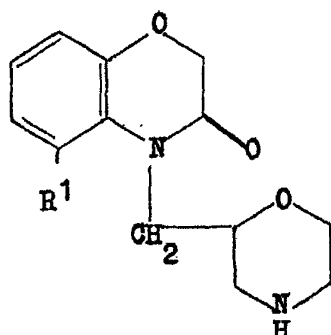
10 La recristalización en etanol proporciona 4-(2-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)propil)-4H-2,3-dihidro-5-metil-1,4-benzoxazin-3-ona, p.f. 133-135,5°C.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarse en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1-. Procedimiento para la preparación de derivados de morfolina, de fórmula

5

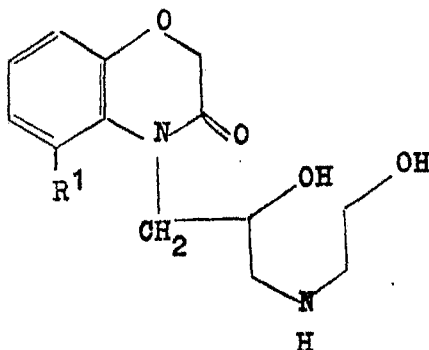


I

10

en la que R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende: ciclizar un compuesto de fórmula

15



II

20

en la que R<sup>1</sup> se define como anteriormente tras lo cual si se desea una sal, se hace reaccionar la base libre con un ácido que proporciona un anión farmacéuticamente aceptable.

2-. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa en un diluyente o disolvente.

25

3-. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el diluyente o disolvente es xileno o agua.

4-. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa en presencia de un ácido.

5-. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el ácido es ácido p-toluenosulfónico o bromhídrico.

~~30~~

6-. Procedimiento según cualquiera de la reivindicaciones 1-5, caracterizado porque se acelera o completa por la aplicación de calor.

5

7-. Procedimiento según la reivindicaciones 1, caracterizado porque se efectua en xileno a reflujo en presencia de ácido p-tolvenosulfónico.

8-. Procedimiento para la preparación de derivados de morfolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria .

10

Esta Memoria consta de 9 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 MAYO 1975

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES  
LIMITED.

I. GOMEZ ACESO Y MUÑOZ  
p. p. Firmador L. Goate Farabúder

