



⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A1
	448.561	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	4-6-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.103

File: S-271

⑬ PRIORIDADES:	⑬ FECHA	⑬ PAIS
⑭ NUMERO		
68925/75	6-6-75	Japón

⑮ FECHA DE PUBLICIDAD	⑮ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑮ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D/A61K	

⑯ TITULO DE LA INVENCION

"METODO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE MORFOLINONA"

⑰ SOLICITANTE (S)

NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

14 Kisshoin Nishinosho Monguchicho, Minami-ku, Kyoto, Japón

⑱ INVENTOR (ES)

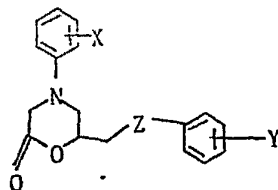
Hiromu Murai, Katsuya Ohata, Hiroshi Enomoto, Shoichi Chokai,  
Mitsuhiro Maehara, Katsuhide Saito y Takayuki Ozaki

⑲ TITULAR (ES)

⑳ REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 Esta invención se refiere a un método de pre-  
paración de nuevos derivados de morfolinona expresados me-  
diante la siguiente fórmula general:



[I]

en la que Z es oxígeno o azufre,

10 X es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, alcoxi infe-  
rior, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior o carbamoilo;  
en el caso en que Z significa un átomo de azufre, enton-  
ces

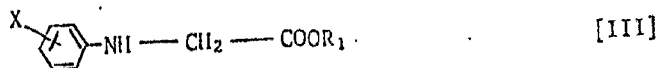
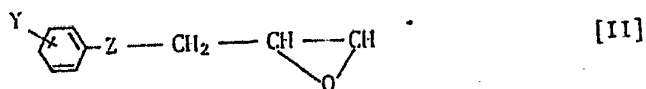
Y es hidrógeno, halógeno o alcoholo inferior;

15 en el caso en que Z significa un átomo de oxígeno, enton-  
ces

Y es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, alcoxi infe-  
rior, aralcoxi, hidroxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo infe-  
rior o ciano.

20 Como resultado de una búsqueda extensa de com-  
puestos que tengan una excelente actividad de disminución  
de triglicéridos y colesterol en sangre y que sean útiles  
para el tratamiento medicinal de la arterioesclerosis, se  
ha descubierto que los nuevos compuestos anteriores son muy  
25 efectivos y se llevó a término esta invención.

A saber, los derivados de morfolinona que tie-  
nen la fórmula general (I) se obtienen por condensación  
de derivados epoxídicos de la fórmula general (II) con  
derivados de fenilglicina expresados mediante la fórmula  
30 general (III),



5

en las que X, Y y Z son iguales a lo anteriormente indicado y R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior.

10

Las reacciones se llevan a cabo a la temperatura de 80 a 180°C durante 3 a 24 horas, en ausencia o presencia de un disolvente tal como benceno, tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida, dioxano y ácido acético. Estas reacciones son catalizadas por ácidos tales como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico y ácido acético. Los derivados de morfolinona así obtenidos (I) son todos compuestos nuevos y poseen efectos excelentes de disminución de lípidos del suero.

15

Las actividades de disminución de lípidos en sangre se indican en la Tabla 1.

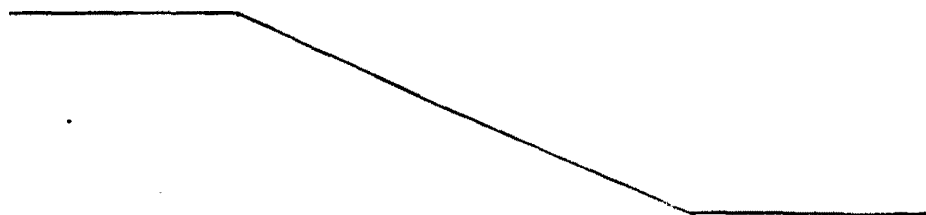
20

Tabla 1

% de disminución de lípidos del suero después de la administración oral a ratas macho de 8 semanas que poseen el contenido normal de lípidos en sangre, a la dosis de 100 mg/kg/día durante 3,5 días.

25

30



Nombre del compuesto	Colesterol en suero	Triglicéridos en suero
2	35,5	68,7
4	25,3	61,3
5	25,8	53,5
87	28,8	71,6
Clofibrato	42,7	50,7

Nota: el nombre del compuesto (número arábigo) corresponde al descrito en la Tabla 2.

Los valores mostrados en la Tabla 1 indican los cambios de concentración del colesterol y de triglicéridos en suero después del tratamiento con cada uno de los compuestos a la dosis de 100 mg/kg/día durante 3,5 días. Estos compuestos fueron administrados por vía oral a grupos de ratas constituidos por 10 animales, mediante un tubo estomacal, dos veces al día. Habitualmente se sacó sangre 4 horas después de la última administración.

La concentración de colesterol en suero se determinó por el método de Levine y Zak, y la concentración de triglicéridos por el método de Kessler y Lederer mediante un autoanalizador. En todos los ejemplos mostrados en la Tabla 1, los % de disminución de los grupos tratados son con respecto al grupo de referencia sin tratar o grupo testigo, en el que el valor del grupo testigo se representa como 100%. Como es evidente de estos resultados el compuesto 2 y el compuesto 87 poseen una actividad de disminución de triglicéridos más potente que la del clofibrato. El

ejemplo que figura a continuación se proporciona para ilustrar la realización representativa de esta invención, pero esta invención no se limita a los ejemplos.

Ejemplo I Método de preparación de 4-(m-clorofenil)-6-(p-clorofenoximetil)-2-morfolinona.

5,3 g (0,025 moles) de éster etílico de N-(m-clorofenil)glicina y 4,6 g (0,025 moles) de éter p-clorofenilglicídico fueron calentados a 180° durante 24 horas. Por cristalización del reactivo enfriado en etanol se obtuvieron 5,0 g de un sólido. Se concentró en vacío el filtrado y el residuo resultante se calentó a reflujo en 10 ml de ácido acético durante 6 horas. Después de evaporar el ácido acético a presión reducida la cristalización del residuo en etanol proporcionó 1,5 g adicionales del sólido. Se obtuvieron cinco gramos (57%) de cristales por recristalización de los productos reunidos en etanol y benceno; punto de fusión 128-129°C.

Análisis elemental: C H Cl NO

	C	H	N	Cl
Calculado:	57,45	4,29	3,97	20,13
Encontrado:	57,34	4,19	3,95	20,07

Se preparó una serie de los compuestos (I) por el mismo procedimiento. Estos compuestos están descritos en la Tabla II. El compuesto mostrado en el Ejemplo I corresponde al compuesto 28.

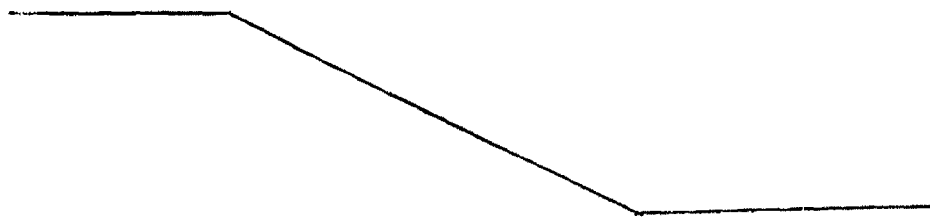






Tabla 2


Z = 0


	Número del compuesto	X	Y	Fórmula	P.M.	Punto de fusión (°C)
1	1	H	H	$C_{17}H_{17}NO_3$	283,31	108,5-111
5	2	H	p-Cl	$C_{17}H_{16}ClNO_3$	317,77	142 -144
	3	H	o-Cl	$C_{17}H_{16}ClNO_3$	317,77	107 -108
10	4	H	p-Br	$C_{17}H_{16}BrNO_3$	362,22	137 -138
	5	H	p-F	$C_{17}H_{16}FNO_3$	301,33	111 -112,5
15	6	H	p-CH <sub>3</sub>	$C_{18}H_{19}NO_3$	297,34	138,5-140,5
	7	H	o-CH <sub>3</sub>	$C_{18}H_{19}NO_3$	297,34	87 - 89
20	8	H	p-t-Bu	$C_{21}H_{25}NO_3$	339,42	106 -107,5
	9	H	p-OCH <sub>3</sub>	$C_{18}H_{19}NO_4$	313,34	104 -105
	10	H	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$C_{19}H_{21}NO_4$	327,37	119 -120
25	11	H	p-OCH <sub>2</sub> 	$C_{24}H_{23}NO_4$	389,43	126 -129
	12	H	p-COOCH <sub>3</sub>	$C_{19}H_{19}NO_5$	341,35	118 -119
30	13	H	p-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$C_{20}H_{21}NO_5$	355,38	96 - 97

1	14	p-Cl	H	$C_{17}H_{16}ClNO_3$	317,77	89 - 91
	15	p-Cl	p-Cl	$C_{17}H_{15}Cl_2NO_3$	352,21	118 -119
5	16	p-Cl	o-Cl	$C_{17}H_{15}Cl_2NO_3$	352,21	107 -109
	17	p-Cl	p-CH <sub>3</sub>	$C_{18}H_{18}ClNO_3$	331,79	134 -135
10	18	p-Cl	m-CH <sub>3</sub>	$C_{18}H_{18}ClNO_3$	331,79	75 - 77
	19	p-Cl	o-CH <sub>3</sub>	$C_{18}H_{18}ClNO_3$	331,79	77,5- 80
15	20	p-Cl	p-t-Bu	$C_{21}H_{24}ClNO_3$	373,88	120 -121,5
	21	p-Cl	p-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$C_{19}H_{20}ClNO_3$	345,82	91 - 93
20	22	p-Cl	p-OCH <sub>2</sub> - 	$C_{24}H_{22}ClNO_4$	423,88	119 -121
	23	p-Cl	p-COOCH <sub>3</sub>	$C_{19}H_{18}ClNO_5$	375,80	125 -128,5
25	24	p-Cl	p-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$C_{20}H_{20}ClNO_5$	389,83	155 -157
	25	p-CH <sub>3</sub>	p-Cl	$C_{18}H_{18}ClNO_3$	331,79	129,5-131
30	26	p-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	$C_{19}H_{20}ClNO_3$	345,82	129 -131
	27	m-Cl	H	$C_{17}H_{16}ClNO_3$	317,76	107 -108
30	28	m-Cl	p-Cl	$C_{17}H_{15}ClNO_3$	352,21	128 -129

1	29	m-Cl	o-Cl	$C_{17}H_{15}ClNO_3$	352,21	120,5-121,5
	30	m-Cl	p-CH <sub>3</sub>	$C_{18}H_{18}ClNO_3$	331,80	103 -104
5	31	m-Cl	m-CH <sub>3</sub>	$C_{18}H_{18}ClNO_3$	331,80	83,5- 85
	32	m-Cl	o-CH <sub>3</sub>	$C_{18}H_{18}ClNO_3$	331,80	103 -104
10	33	m-Cl	p-OCH <sub>3</sub>	$C_{18}H_{18}ClNO_4$	347,80	89 - 90,5
	34	m-Cl	p-OCH <sub>2</sub> - 	$C_{24}H_{22}ClNO_4$	423,38	137,5-140
	35	m-Cl	p-COOCH <sub>3</sub>	$C_{19}H_{18}ClNO_5$	375,81	124,5-126
15	36	m-Cl	p-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$C_{20}H_{20}ClNO_5$	389,94	117 -118,5
	37	m-Cl	p-COOH	$C_{18}H_{16}ClNO_5$	361,78	217 -219,5
20	38	m-Cl	p-CN	$C_{18}H_{15}ClN_2O_3$	342,78	167,5-169
	39	m-OCH <sub>3</sub>	H	$C_{18}H_{19}NO_4$	313,34	97,5-101
	40	m-OCH <sub>3</sub>	p-Cl	$C_{18}H_{18}ClNO_4$	347,79	111 -111,5
25	41	m-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	$C_{18}H_{18}ClNO_4$	347,79	104 -105
	42	m-OCH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	$C_{19}H_{21}NO_4$	327,37	100 -101
30	43	m-OCH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	$C_{19}H_{21}NO_4$	327,37	103,5-104

1	44	m-OCH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	327,37	94,5-95,5
	45	m-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	343,37	109 -110
5	46	m-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>2</sub> - 	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub>	419,46	136,5-137,5
	47	m-OCH <sub>3</sub>	p-OH	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>	329,34	138,5-139,5
	48	m-OCH <sub>3</sub>	p-COOCH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	371,38	134 -135
10	49	m-OCH <sub>3</sub>	p-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	385,40	122 -123
	50	m-OCH <sub>3</sub>	p-COOH	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>6</sub>	357,35	207 -209
15	51	m-OCH <sub>3</sub>	p-CN	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	338,35	133,5-135
	52	p-COOCH <sub>3</sub>	H	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>	341,35	140,5-142
	53	p-COOCH <sub>3</sub>	p-Cl	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>5</sub>	375,81	129 -131
20	54	p-COOCH <sub>3</sub>	o-Cl	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>5</sub>	375,81	137 -139
	55	p-COOCH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	355,38	150 -151
25	56	p-COOCH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	355,38	123,5-125
	57	p-COOCH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	355,38	126 -128
	58	p-COOCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	371,38	126 -127,5
30						

1	59	p-COOCH <sub>3</sub>	p-COOCH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>7</sub>	399,39	142,5-146
	60	p-COOCH <sub>3</sub>	p-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>7</sub>	413,41	180 -181,5
5	61	p-COOCH <sub>3</sub>	p-CN	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	366,36	198 -200,5
	62	p-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	355,38	105 -108
10	63	p-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>5</sub>	389,83	136,5-138,5
	64	p-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>5</sub>	389,83	143,5-145
	65	p-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>	369,40	139,5-140
15	66	p-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-CH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>	369,40	113 -114
	67	p-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-CH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>	369,40	104 -105
20	68	p-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	385,40	132,5-134
	69	p-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>2</sub> 	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>6</sub>	461,49	141 -143
	70	p-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-COOCH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>7</sub>	413,41	156 -158
25	71	p-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>7</sub>	427,44	157 -158,5
	72	p-COOH	H	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub>	327,32	234 -236
30	73	p-COOH	p-Cl	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>5</sub>	321,78	236 -238

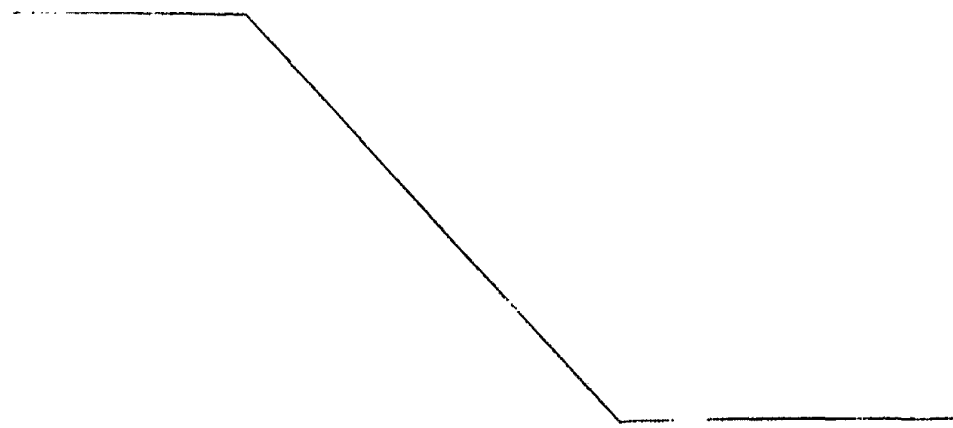
1	74	p-COOH	o-Cl	$C_{18}H_{16}ClNO_5$	361,78	225 -226,5
	75	p-COOH	p-OCH <sub>3</sub>	$C_{19}H_{19}NO_6$	357,35	219,5-221
5	76	p-CONH <sub>2</sub>	H	$C_{18}H_{18}N_2O_4$	326,24	200 -201
	77	p-CONH <sub>2</sub>	p-Cl	$C_{18}H_{17}ClN_2O_4$	360,79	191 -192
10	78	p-CONH <sub>2</sub>	o-Cl	$C_{18}H_{17}ClN_2O_4$	360,79	185 -187
	79	p-CONH <sub>2</sub>	p-CH <sub>3</sub>	$C_{19}H_{20}N_2O_4$	340,37	201 -202,5
15	80	p-CONH <sub>2</sub>	m-CH <sub>3</sub>	$C_{19}H_{20}N_2O_4$	340,37	176 -177,5
	81	p-CONH <sub>2</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	$C_{19}H_{20}N_2O_5$	356,37	191 - 193
20	82	p-CONH <sub>2</sub>	p-COOCH <sub>3</sub>	$C_{20}H_{20}N_2O_6$	384,38	251 -253
	83	p-CONH <sub>2</sub>	p-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$C_{21}H_{22}N_2O_6$	398,40	204 -205,5
	84	p-CONH <sub>2</sub>	p-OCH <sub>2</sub> - 	$C_{25}H_{24}N_2O_5$	432,46	211 - 212
25	85	p-CONH <sub>2</sub>	p-CN	$C_{19}H_{17}N_3O_4$	351,35	235 -237
	86	p-CONH <sub>2</sub>	o-CH <sub>3</sub>	$C_{19}H_{20}N_2O_4$	340,37	170 -171
30	87	H	p-Cl	$C_{17}H_{16}ClNO_2S$	333,84	111 -113

Z = S

1	88	p-Cl	p-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> S	327,42	92 - 93,5
	89	p-CH <sub>3</sub>	p-Cl	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>2</sub> S	312,40	110 - 111
5	90	p-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>2</sub> S	361,89	89 - 90,5
	91	m-Cl	H	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>2</sub> S	333,85	91,5 - 92
10	92	m-Cl	p-Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S	368,30	108 - 109,5
	93	m-OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> S	329,42	66 - 67,5
	94	m-OCH <sub>3</sub>	p-Cl	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>3</sub> S	368,87	105 - 106
15	95	p-COOCH <sub>3</sub>	H	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> S	357,43	135,5 - 138
	96	p-COOCH <sub>3</sub>	p-Cl	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>4</sub> S	391,87	135 - 136
20	97	p-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>4</sub> S	385,90	147 - 149

25

30



## - REIVINDICACIONES -

5

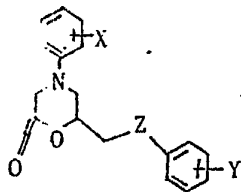
10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1.ª.- Método para preparar nuevos derivados de morfolinona expresados mediante la siguiente fórmula general,

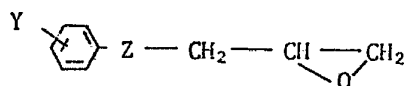
20



[I]

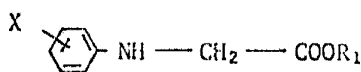
caracterizado por hacer reaccionar derivados epoxídicos (II) con los derivados de fenilglicina (III)

25



[II]

30



[III]

1 en las que R<sub>1</sub> es hidrógeno o alcoholo inferior, Z es oxígeno  
o azufre, X es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior,  
alcoxi inferior, carboxilo, alcoxycarbonilo inferior o  
carbamoílo, y en el caso en que Z significa un átomo de  
5 azufre, Y es hidrógeno, halógeno o alcoholo inferior, y en  
el caso en que Z significa un átomo de oxígeno, Y es hidró-  
geno, halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, aralco-  
xi, hidroxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo inferior o -iano.

10 2<sup>a</sup>.- METODO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS  
DE MORFOLINONA.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que  
antecede y con los fines que se han especificado.

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

15 Madrid, 08.JUL.1976

P.A.

**Alberjo del**  
**Por Poder**

20

25

fb.

30