



(19) ES	(11) NUMERO 448.562	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 4-6-1976	

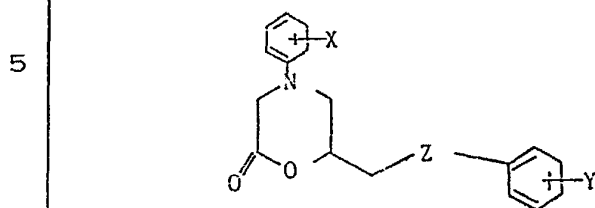
P.- 63.104

File: S-272

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
68926/75	6-6-75	Japón
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/AG1K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(54) TITULO DE LA INVENCION "METODO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE MORFOLINONA"		
(71) SOLICITANTE (S) NIPPON SHINYAKU CO., LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 14 Kisshoin Nishinosho Monguchicho, Minami-ku, Kyoto, Japón		
(72) INVENTOR (ES) Hiromu Murai, Katsuya Ohata, Hiroshi Enomoto, Shoichi Chokai, Mitsuhiro Maehara, Katsuhide Saito y Takayuki Ozaki		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

1 La presente invención se refiere al método
para preparar los nuevos derivados de morfolinona expresados por la fórmula general (1):



donde Z = oxígeno o azufre

10 X = hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, carbo
xilo, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior
o carbamoilo;

en el caso de que Z represente un átomo de azufre, enton-
ces

15 Y = hidrógeno, halógeno o alcoholo inferior;

en el caso de que Z represente un átomo de oxígeno, en-
tonces

20 Y = hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, alcoxi
inferior, hidroxilo, aralcoxi, carboxilo, al
coxycarbonilo inferior o ciano.

25 Como resultado de extensa búsqueda de com-
puestos que tengan excelente actividad de disminución de
triglicérido y colesterol en la sangre, y que sean útiles
para la prevención o el tratamiento médico de la arterio
esclerosis, se halló que los anteriores compuestos nuevos
son muy eficaces, y se consiguió la presente invención.

30 Los derivados de morfolinona que tienen la
fórmula general (1) se obtienen haciendo reaccionar los
derivados de isopropanol expresados por la siguiente fór-
mula general (II) con $A \cdot CH_2 \cdot COOR$ (donde R representa gru-

Tabla 1

% de disminución de lípido en suero tras administración oral a ratas macho de 8 semanas de edad, que tienen el contenido normal de lípido en sangre, en dosis de 100 mg/kg/día, durante 3,5 días

Nombre del compuesto	Colesterol en suero	Triglicérido 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 a los descritos en la Tabla II.

Los valores que se muestran en la Tabla 1 indican los cambios de concentración de colesterol y triglicérido en suero, tras el tratamiento con cada compuesto en dosis de 100 mg/kg/día durante 3,5 días. Esos compuestos se administraron oralmente a grupos de ratas consistentes en 10 animales, por un tubo estomacal, dos veces al día. Usualmente se retiró la sangre 4 horas después de la última administración.

La concentración de colesterol en suero se determinó por el método de Levine y Zah, y el triglicérido por el método de Kessler y Lederer, mediante un autoanализador. En todos los ejemplos que se muestran en la Tabla 1, el % de disminución de los grupos tratados es respecto al grupo de referencia no tratado o grupo testigo, donde

1 el valor del grupo testigo se representa como 100%. Como es evidente por esos resultados, el compuesto 2 y el compuesto 87 poseen actividades de disminución de triglicérido más potentes que el clofibrato.

5 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar realizaciones representativas de la presente invención, pero la presente invención no está limitada a los ejemplos.

10 Ejemplo I Método de preparación de 6-(p-clorofenoximetil)-4-fenil-2-morfolinona

(1) Preparación de 1-anilino-3-(p-clorofenoxi)-2-propanol

15 Tras haber disuelto 44 g (0,238 moles) de éter p-clorofenilglicidílico y 66 g (0,71 moles) de anilina en 200 ml de etanol, y haber tratado la solución resultante a reflujo durante 3 hr. el etanol se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se solidificó con etanol y n-hexano. El sólido se recogió por filtración y se lavó con n-hexano. La recristalización de este producto en etanol, sin secar, dió 34,6 g de cristales (52,3%), con un punto de fusión de 83 a 84,5°C.

Análisis elemental: $C_{15}H_{16}ClNO_2$

	C	H	N	Cl
Calc.	64,86	5,80	5,04	12,76
Hallado	65,08	5,83	4,95	12,67

25 (2) Preparación de 6-(p-clorofenoximetil)-4-fenil-2-morfolinona

30 Dos g (0,0072 moles) de 1-anilino-3-(p-clorofenoxi)-2-propanol, 1,2 g (0,0087 moles) de carbonato potásico y 2,9 g (0,0174 moles) de bromoacetato de etilo se añadieron a 20 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla re-

sultante se trató a reflujo durante 5 hr con agitación.

La concentración de la mezcla de reacción y adición de acetato de etilo y agua al residuo dió un sólido. El sólido se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y agua, y se secó (0,5 g). El filtrado se acidificó con ácido clorhídrico acuoso al 10%, y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras la evaporación de acetato de etilo, se añadieron 20 ml de ácido acético al residuo, y se trató a reflujo durante 3 hr. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se obtuvieron 1,3 g del sólido cristalizando el residuo en éter. La recrystalización de los sólidos reunidos (1,8 g) con benceno dió 1,3 g (57%) de cristales, p.f. 142-144°C.

Análisis elemental: $C_{17}H_{16}ClNO_3$

	C	H	N	Cl
Calc.	64,25	5,08	4,41	11,16
Hallado	65,15	4,88	4,52	11,21

Una serie de compuestos (1) se preparó por el mismo método. Se describen en la Tabla II. El compuesto que se muestra en el ejemplo 1 corresponde al compuesto número 2.

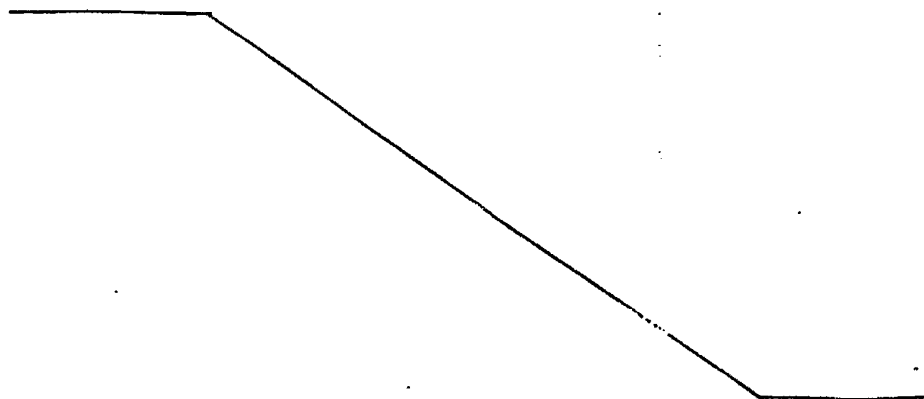







Tabla 2

Com- pues- to nú- mero	X	Y	Fórmula	p.m.	p.f. (°C)	
5	1	H	H	$C_{17}H_{17}NO_3$	283,31	108,5-111
	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	132 -137,5
	5	H	p-F	$C_{17}H_{16}FNO_3$	301,33	111 -112,5
15	6	H	p-CH ₃	$C_{18}H_{19}NO_3$	297,34	138 -140
	7	H	o-CH ₃	$C_{18}H_{19}NO_3$	297,34	87,5- 88,5
20	8	H	p-t-Bu	$C_{21}H_{25}NO_3$	339,42	106 -107,5
	9	H	p-OCH ₃	$C_{18}H_{19}NO_4$	313,34	103 -104
	10	H	o-OC ₂ H ₅	$C_{19}H_{21}NO_4$	327,37	120 -121,5
25	11	H	p-OCH ₂ 	$C_{24}H_{23}NO_4$	389,43	126 -129
	12	H	p-COOCH ₃	$C_{19}H_{19}NO_5$	341,35	118 -119
30	13	H	p-COOC ₂ H ₅	$C_{20}H_{21}NO_5$	355,38	95 - 96


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	108 -110
	17	p-Cl	p-CH ₃	$C_{18}H_{18}ClNO_3$	331,79	133 -135
10	18	p-Cl	m-CH ₃	$C_{18}H_{18}ClNO_3$	331,79	75 - 77
	19	p-Cl	o-CH ₃	$C_{18}H_{18}ClNO_3$	331,79	77,5- 80
	20	p-Cl	p-t-Bu	$C_{21}H_{24}ClNO_3$	373,88	120 -121,5
15	21	p-Cl	p-C ₂ H ₅	$C_{19}H_{20}ClNO_3$	345,82	92 - 94
	22	p-Cl	p-OCH ₂ 	$C_{24}H_{22}ClNO_4$	423,88	119 -121
20	23	p-Cl	p-COOCH ₃	$C_{19}H_{18}ClNO_5$	375,80	125 -128,5
	24	p-Cl	p-COOC ₂ H ₅	$C_{20}H_{20}ClNO_5$	389,83	156 -157
	25	p-CH ₃	p-Cl	$C_{18}H_{18}ClNO_3$	331,79	130 -131,5
25	26	p-C ₂ H ₅	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	129 -130

	29	m-Cl	o-Cl	$C_{17}H_{15}ClNO_3$	352,21	120,5-121,5
5	30	m-Cl	p-CH ₃	$C_{18}H_{18}ClNO_3$	331,80	103 -104
	31	m-Cl	m-CH ₃	$C_{18}H_{18}ClNO_3$	331,80	83,5 - 85
	32	m-Cl	o-CH ₃	$C_{18}H_{18}ClNO_3$	331,80	102 -104
10	33	m-Cl	p-OCH ₃	$C_{18}H_{18}ClNO_4$	347,80	89 - 90,5
	34	m-Cl	p-OCH ₂ 	$C_{24}H_{22}ClNO_4$	423,38	138 -140
15	35	m-Cl	p-COOCH ₃	$C_{19}H_{18}ClNO_5$	375,81	124,5 -126
	36	m-Cl	p-COOC ₂ H ₅	$C_{20}H_{20}ClNO_5$	389,94	118 -119
	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 ₃	H	$C_{18}H_{19}NO_4$	313,34	98 -100
25	40	m-OCH ₃	p-Cl	$C_{18}H_{18}ClNO_4$	347,79	111 -112
	41	m-OCH ₃	o-Cl	$C_{18}H_{18}ClNO_4$	347,79	104 -105
30	42	m-OCH ₃	p-CH ₃	$C_{19}H_{21}NO_4$	327,37	100 -101

1	43	m-OCH ₃	m-CH ₃	C ₁₉ H ₂₁ NO ₄	327,37	103,5-104
	44	m-OCH ₃	o-CH ₃	C ₁₉ H ₂₁ NO ₄	327,37	95 - 96,5
5	45	m-OCH ₃	p-CH ₃	C ₁₉ H ₂₁ NO ₅	343,37	109 -110
	46	m-OCH ₃	p-OCH ₂ 	C ₂₅ H ₂₅ NO ₅	419,46	136,5-137,5
	47	m-OCH ₃	p-OH	C ₁₈ H ₁₉ NO ₅	329,34	139 -140
10	48	m-OC(=O)CH ₃	p-COOCH ₃	C ₂₀ H ₂₁ NO ₆	371,38	134 -135
	49	m-OC(=O)CH ₃	p-COOCC ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₃ NO ₆	385,40	122 -123
15	50	m-OC(=O)H	p-COOH	C ₁₉ H ₁₉ NO ₆	357,35	207,5-208,5
	51	m-OC(=O)H	p-CN	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	338,35	133,5-135
	52	p-COOCH ₃	H	C ₁₉ H ₁₉ NO ₅	341,35	141 142
20	53	p-COOCH ₃	p-Cl	C ₁₉ H ₁₈ ClNO ₅	375,81	129 -131
	54	p-COOCH ₃	o-Cl	C ₁₉ H ₁₈ ClNO ₅	375,81	137 -139
25	55	p-COOCH ₃	p-CH ₃	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅	355,38	150 -151
	56	p-COOCH ₃	m-CH ₃	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅	355,38	124 -125,5
	57	p-COOCH ₃	o-CH ₃	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅	355,38	126 -128
30						

1	58	p-COOCH ₃	p-OCH ₃	C ₂₀ H ₂₁ NO ₆	371,38	126 -127,5
	59	p-COOCH ₃	p-COOCH ₃	C ₂₁ H ₂₁ NO ₇	399,39	143 -145
5	60	p-COOCH ₃	p-COOC ₂ H ₅	C ₂₂ H ₂₃ NO ₇	413,41	181-182
10	61	p-COOCH ₃	p-CN	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₅	366,36	198 -200,5
	62	p-COOC ₂ H ₅	H	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅	355,38	106 -108
	63	p-COOC ₂ H ₅	p-Cl	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₅	389,83	136,5-138,5
15	64	p-COOC ₂ H ₅	o-Cl	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₅	389,83	144 -146
	65	p-COOC ₂ H ₅	p-CH ₃	C ₂₁ H ₂₃ NO ₅	369,40	139,5-140
	66	p-COOC ₂ H ₅	m-CH ₃	C ₂₁ H ₂₃ NO ₅	369,40	113 -114
20	67	p-COOC ₂ H ₅	o-CH ₃	C ₂₁ H ₂₃ NO ₅	369,40	103 -104
	68	p-COOC ₂ H ₅	p-OCH ₃	C ₂₁ H ₂₃ NO ₆	385,40	132,5-134
25	69	p-COOC ₂ H ₅	p-OCH ₂ 	C ₂₇ H ₂₇ NO ₆	461,49	141 -143
	70	p-COOC ₂ H ₅	p-COOCH ₃	C ₂₂ H ₂₃ NO ₇	413,41	156 -158
30	71	p-COOC ₂ H ₅	p-COOC ₂ H ₅	C ₂₃ H ₂₅ NO ₇	427,44	157 -158,5
	72	p-COOH	H	C ₁₈ H ₁₇ NO ₅	327,32	233 -235

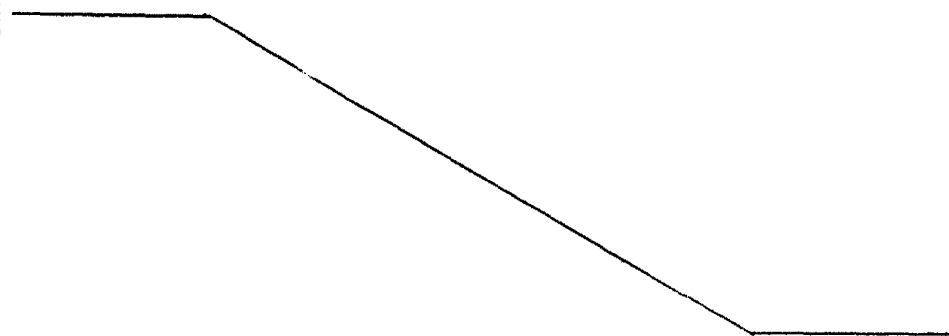
1
5
10
15
20
25
30

73	p-COOH	p-Cl	$C_{18}H_{16}NO_5$	361,78	236 -238
74	p-COOH	o-Cl	$C_{18}H_{16}ClNO_5$	361,78	225,5-227
75	p-COOH	p-OCH ₃	$C_{19}H_{19}NO_6$	357,35	220 -221,5
76	p-CONH ₂	H	$C_{18}H_{18}N_2O_4$	326,24	200 -201
77	p-CONH ₂	p-Cl	$C_{18}H_{17}ClN_2O_4$	360,79	171 -192
78	p-CONH ₂	o-Cl	$C_{18}H_{17}ClN_2O_4$	360,79	185 -187
79	p-CONH ₂	p-CH ₃	$C_{19}H_{20}N_2O_4$	340,37	201 -202,5
80	p-CONH ₂	m-CH ₃	$C_{19}H_{20}N_2O_4$	340,37	177 -178,5
81	p-CONH ₂	p-OCH ₃	$C_{19}H_{20}N_2O_5$	356,37	191 -193
82	p-CONH ₂	p-COOCH ₃	$C_{20}H_{20}N_2O_6$	384,38	251 -253
83	p-CONH ₂	p-COOC ₂ H ₅	$C_{21}H_{22}N_2O_6$	398,40	205 -206
84	p-CONH ₂	p-OCH ₂ 	$C_{25}H_{24}N_2O_5$	432,46	211 -212
85	p-CONH ₂	p-CN	$C_{19}H_{17}N_3O_4$	351,35	236 -238
86	p-CONH ₂	o-CH ₃	$C_{19}H_{20}N_2O_4$	340,37	170 -171

1	87	H	p-Cl	$C_{17}H_{16}ClNO_2S$	333,84	112 -113
	88	p-CH ₃	p-CH ₃	$C_{19}H_{21}NO_2S$	327,42	93 - 94
5	89	p-CH ₃	p-Cl	$C_{18}H_{18}ClNO_2S$	312,40	110 -111
	90	p-C ₂ H ₅	p-Cl	$C_{19}H_{20}ClNO_2S$	361,89	90 - 92
10	91	m-Cl	H	$C_{17}H_{16}ClNO_2S$	333,85	91 - 92
	92	m-Cl ⁻	p-Cl	$C_{17}H_{15}Cl_2NO_2S$	368,30	108 -109,5
15	93	m-OCH ₃	H	$C_{18}H_{19}NO_3S$	329,42	66 - 67,5
	94	m-OCH ₃	p-Cl	$C_{18}H_{18}ClNO_3S$	368,87	105 -106
20	95	p-COOCH ₃	H	$C_{19}H_{19}NO_4S$	357,43	134 -136
	96	p-COOCH ₃	p-Cl	$C_{19}H_{18}ClNO_4S$	391,87	135 -136
	97	p-COOC ₂ H ₅	p-Cl	$C_{20}H_{20}ClNO_4S$	405,90	147 -149

25

30



1

5

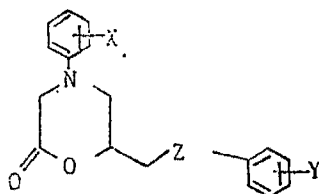
- REIVINDICACIONE -

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 VEINTI años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

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

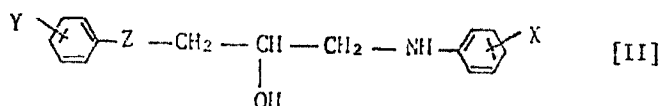


[I]

20

que se caracteriza por hacer reaccionar los derivados de isopropanol de fórmula (II) con compuestos A·CH₂·COOR

25



[II]

30

donde R = alcoholo inferior, A = cloro o bromo, Z = oxígeno o azufre, X = hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, carboxilo, alcoxi inferior, alcoxycarbónilo inferior o

1 carbamoilo; en el caso de que Z represente un átomo de
 azufre, entonces Y = hidrógeno, halógeno o alcoholo infe-
 rior; y en el caso de que Z represente un átomo de oxígeno,
 entonces Y = hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, alco
 5 xi inferior, hidroxilo, aralcoxi, carboxilo, alcoxicarboni
 lo inferior o ciano.

2^a.- Método para preparar nuevos derivados de
 morfolina.

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

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

Madrid, 14.02.1970

P.A.

15
 Alberto de Cienfuegos
 For Forde.

20

25

fb.