

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningssskrift nr. 126021

Int. Cl. C 07 d 87/32 Kl. 12p-3

Patentsøknad nr. 170.607 Inngitt 20.11.1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.7.1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 11.12.1972

Prioritet begjært fra: 28.12.1966 Storbritannia,
nr. 57963/66

Imperial Chemical Industries Limited,
Thames House North, Millbank, London, S.W.1, England.

Oppfinnere: Keith Blakeney Mallion,
Ralph William Turner og
Alexander Henry Todd, alle adr.:
Macclesfield, Cheshire, England.

Fullmektig: Cand. mag. Johan H. Gørbitz.

Analogifremgangsmåte for fremstilling
av terapeutisk aktive morfolinderivater.

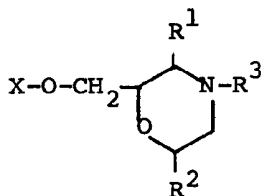
Denne oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av nye morfolinderivater som er i besittelse av verdifulle terapeutiske egenskaper, for eksempel har de en funksjonsnedsettende virkning på sentralnervesystemet i varmblodige dyr, som det fremgår av reduksjonen av spontan motilitet hos mus og forhindring av elektrosjokkfrembragte kramper hos mus, og de er nyttige til behandling av nervøsitet, nevrotiske tilstander og epilepsi hos mennesker. Videre har noen av forbindelsene også tymoleptisk (anti-depressiv) aktivitet i varmblodige dyr, som fremgår av at de motvirker reserpin-frembragt hypotermi hos mus, og disse forbindelser er derfor nyttige til behandling eller forebygging av depressive lidelser hos mennesker.

Visse 2-fenylmorfolinderivater, f.eks. 3-metyl-2-fenyl-

126021

morfolin (fenmetrazin) og 1,3-dimetyl-2-fenylmorfolin (fendimetrazin) er kjent for å være nyttige farmakologiske midler. Disse forbindelser virker stimulerende på sentralnervesystemet og er nyttige som appetittreduserende midler. Vi har nu funnet at visse 2-fenoksymetyl-morfolin-derivater har depressiv virkning på sentralnervesystemet (dvs. den motsatte virkning på sentralnervesystemet i forhold til de kjente forbindelser) og tymoleptisk aktivitet og derfor er nyttige til behandling av nervøsitet, nevrotiske tilstander og depressive lidelser.

De nye forbindelser som fremstilles ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen, er nye morfolinderivater med formelen



I

hvor R^1 og R^2 , som kan være like eller forskjellige, betyr hydrogen eller alkylradikaler med ikke mer enn 3 karbonatomer, R^3 betyr hydrogen eller et alkyl- eller alkenylradikal med hver ikke mer enn 6 karbonatomer eller et cykloalkylradikal med ikke mer enn 5 karbonatomer, og X betyr et fenyl- eller naftylradikal som eventuelt kan være substituert med ett eller flere halogenatomer; alkyl-, alkoksy- og alkyltioradikaler med hver ikke mer enn 10 karbonatomer; halogenalkyl- og halogenalkoksyradikaler med hver ikke mer enn 5 karbonatomer; alkenyl-, alkenyloksy-, alkynyloksy- og cykloalkoksyradikaler med hver ikke mer enn 6 karbonatomer; aryl-, arylloksy-, alkylarylloksy-, aralkyl- og aralkoksyradikaler med hver ikke mer enn 10 karbonatomer; alkylradikaler med ikke mer enn 5 karbonatomer substituert med alkoksyradikaler med ikke mer enn 5 karbonatomer; og hydroksy- og metylen-dioksyradikaler; eller X betyr et indanyl- eller tetrahydronaftylradikal som eventuelt kan bære én eller flere halogensubstituenten eller alkyl- eller alkoksysubstituenten med hver ikke mer enn 3 karbonatomer, og syreaddisjonssaltene derav,

Den ovenstående formel skal også omfatte alle mulige stereoisomerer derav, og blandinger derav.

En foretrukket gruppe av forbindelser som har tymoleptisk (anti-depressiv) aktivitet, omfatter forbindelser med formel I hvor R^1 og R^2 begge betyr hydrogen, R^3 betyr hydrogen eller et alkylradikal med ikke mer enn 3 karbonatomer eller et allylradikal, og X

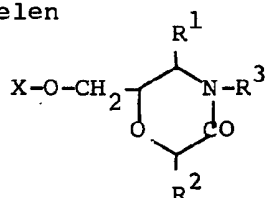
126021

betyr et fenylnradikal som bærer en eneste substituent i kjernens 2-stilling, og syreaddisjonssaltene derav. Særlig foretrukne forbindelser av denne gruppe har formel I hvor R^1 , R^2 og R^3 alle betyr hydrogen og hvor X betyr et fenylnradikal som i 2-stillingen som eneste substituent bærer et halogenatom, for eksempel klor, eller alkyl, alkoksy eller alkenyloksy med ikke mer enn 6 karbon-atomer, for eksempel metyl, etyl, metoksy, etoksy, n-propoksy eller allyloksy, eller fenyl eller fenoksy.

Den særlig foretrukne forbindelse som har tymoleptisk aktivitet er 2-(o-etoksyfenoksymetyl)morfolin.

Som egnede syreaddisjonssalter av morfolinderivatene med formel I kan for eksempel nevnes syreaddisjonssalter avledet fra en uorganisk eller organisk syre, for eksempel hydroklorider, hydrobromider, fosfater, sulfater, oksalater, laktater, tartrater, acetater, glukonater, salicylater, citrater, ascorbater, benzoater, β -naftoater, adipater eller 1,1-metylen-bis-(2-hydroksy-3-naftoater) eller syreaddisjonssalter avledet fra sure, syntetiske harpikser, for eksempel sulfonerte polystyrenharpikser, for eksempel "Zeo-Karb" 225.

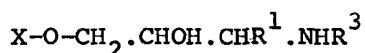
I henhold til oppfinnelsen fremstilles forbindelsene med formel I, og syreaddisjonssaltene derav, ved at en forbindelse med formelen



II

hvor R^1 , R^2 , R^3 og X har de ovenfor angitte betydninger, reduseres med— f. eks. litium-aluminiumhydrid i et inert fortynningsmiddel eller oppløsningsmiddel, for eksempel eter, tetrahydrofuran eller 1,2-dimetoksyetan, og den kan akselereres eller fullføres ved anvendelse av varme, for eksempel ved oppvarming til kokepunktet for fortynningsmiddelet eller oppløsningsmiddelet.

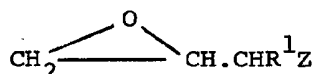
Utgangsmaterialet kan erholdes ved at en forbindelse med formelen



hvor R^1 , R^3 og X har de ovenfor angitte betydninger, omsettes med en forbindelse med formelen $ZCHR^2COZ^1$, hvor R^2 har den ovenfor angitte betydning og hvor Z og Z^1 , som kan være like eller forskjellige, betyr

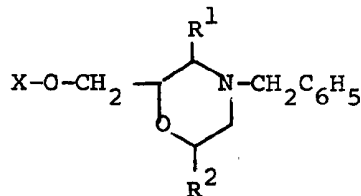
126021

halogenatomer, for eksempel klor eller brom, fulgt av ringslutning av den således erholdte forbindelse med formelen $X-O-CH_2.CHOH.CHR^1.NR^3$. $COCHR^2Z$. Forbindelsen med formelen $X-O-CH_2.CHOH.CHR^1.NHR^3$ kan selv erholdes ved omsetning av en fenol med formelen $X-OH$, hvor X har den ovenfor angitte betydning, med et epihalogenhydrin med formelen



hvor R^1 og Z har de ovenfor angitte betydninger, fulgt av omsetning av det således erholdte produkt med et amin med formelen R^3NH_2 , hvor R^3 har den ovenfor angitte betydning, som generelt beskrevet i britiske patenter nr. 994.918, 1.023.214 og 1.069.345.

I henhold til oppfinnelsen tilveiebringes også en fremgangsmåte for fremstilling av de morfolinderivater med formel I, og syreaddisjonssaltene derav, hvor R^3 betyr hydrogen, hvilken fremgangsmåte karakteriseres ved at benzyldradikalet fjernes fra en forbindelse med formelen



III

hvor R^1 , R^2 og X har de ovenfor angitte betydninger, ved katalytisk hydrogenolyse, for eksempel ved hjelp av hydrogen i nærvær av en palladium-på-trekull-katalysator, i et fortynningsmiddel eller oppløsningsmiddel. Den katalytiske hydrogenolyse utføres hensiktsmessig ved romtemperatur og ved atmosfærisk trykk, og akselereres hensiktsmessig ved nærvær av en sur katalysator, for eksempel saltsyre.

Alternativt kan benzyldradikalet fjernes ved omsetning av forbindelsen med formel III med et alkyl-klorformiat, for eksempel metyl- eller etyl-klorformiat, under hvilken omsetning benzyldradikalet erstattes med et alkoksykarbonylradikal, for eksempel metoksykarbonyl eller etoksykarbonyl. Nevnte alkoksykarbonylradikal kan derefter fjernes ved hydrolyse av det dannede alkoksykarbonylderivat.

Omsetning av benzylderivat med alkyl-klorformiat kan utføres i et fortynningsmiddel eller oppløsningsmiddel, for eksempel benzen, og den akselereres eller fullføres ved anvendelse av varme,

126021

for eksempel ved oppvarming til kokepunktet for fortynningsmiddelet eller oppløsningsmiddelet.

Hydrolysen av alkoksykarbonylderivatet kan utføres ved hjelp av alkali, for eksempel natrium- eller kaliumhydroksyd, og den kan utføres i et vandig fortynningsmiddel eller oppløsningsmiddel, for eksempel vann, vandig metanol eller vandig etanol. Hydrolysen kan akselereres eller fullføres ved anvendelse av varme, for eksempel ved oppvarming til kokepunktet for fortynningsmiddelet eller oppløsningsmiddelet.

Det skal forstås at hvis arylradikalet X inneholder en reaktiv bestanddel, for eksempel en umettet substituent, for eksempel et alkenyl- eller alkenyloksyradikal, eller en hydrogenolyserbar substituent, for eksempel et benzyloksyradikal, eller en halogen-substituent, for eksempel klor, og hvis benzyradikalet fjernes ved katalytisk hydrogenolyse, kan den reaktive substituent selv forandres. Et alkenylradikal kan således reduseres til et alkylradikal; et alkenyloksyradikal kan reduseres til et alkoksyradikal; et benzyloksyradikal kan hydrogenolyses til et hydroksyradikal; og et kloratom kan erstattes med et hydrogenatom. Hvis en reaktiv substituent som ovenfor definert er tilstede i arylradikalet X, eller hvis en alkyltiosubstituent som kan forgifte en katalysator, er tilstede i arylradikalet X, foretrekkes således den alternative metode med anvendelse av alkylklorformiat for fjernelse av benzyradikalet.

Benzylderivatet med formel III, som anvendes som utgangsmateriale ved den ovennevnte prosess, kan erholdes ved reduksjon av det tilsvarende morfolin-5-on-derivat med et komplekst metallhydrid, for eksempel litiumaluminiumhydrid, ved en lignende metode som beskrevet ovenfor for fremstilling av morfolinderivatene med formel I.

Morfolinderivatene med formel I eller syreaddisjonssalter derav kan innføres i farmasøytiske preparater sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bæremiddel.

I tillegg til morfolinderivatet eller et salt derav kan de farmasøytiske preparater også inneholde ett eller flere kjente legemidler valgt fra nevroleptiske midler, andre bedøvende og beroligende midler, anti-krampemidler, β -adrenergetisk blokkerende midler, midler anvendt til behandling av Parkinson's sykdom og andre anti-depresjonsmidler.

Det foretrekkes at forbindelsene med formel I anvendes i farmasøytiske preparater som er egnet for oral administrering i form

126021

av doseenheter, for eksempel tabletter og kapsler, som inneholder mellom 10 og 100 mg aktiv bestanddel.

De farmasøytiske preparater administreres normalt til mennesker både for behandling av neryøsitet og nevrotiske tilstander og for behandling eller forebyggelse av depressiv lidelse, i slik dose at hver pasient mottar totalt mellom 5 og 400 mg aktiv bestanddel pr. dag, og hvis en meget aktiv forbindelse anvendes, totalt mellom 5 og 40 mg pr. dag, idet preparatet administreres 3 eller 4 ganger daglig.

De følgende eksempler hvor alle deler er etter vekt, skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere.

EKSEMPEL 1

En blanding av 20 deler 4-isopropyl-2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin-5-on, 5 deler litiumaluminiumhydrid og 1000 deler eter oppvarmes under tilbaketilbakekjøling i 6 timer. Blandingen avkjøles, 100 deler etylacetat tilsettes dråpevis, og blandingen oppvarmes derefter under tilbaketilbakekjøling i 10 minutter. 1000 deler vann tilsettes, og den organiske fase fraskilles, vaskes med vann og tørres. En 1% eteroppløsning av oksalsyre tilsettes inntil utfellingen av fast materiale er fullstendig, og blandingen filtreres. Det faste residuum krystalliseres fra butylacetat, og man får således 4-isopropyl-2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin-hydrogenoksalat, sm.p. 143 til 145°C.

4-isopropyl-2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin-5-on anvendt som utgangsmateriale, kan erholdes som følger:

En oppløsning av 75 deler 1-isopropylamino-3-(naft-1-yloksy)-2-propanol i 1500 deler etylenklorid settes til en oppløsning av 12 deler natriumhydroksyd i 600 deler vann. Blandingen avkjøles til -5°C og omrøres kraftig for å sikre omhyggelig blanding av de to faser. 25 deler kloracetylklorid tilsettes dråpevis i løpet av 30 minutter med en slik hastighet at temperaturen ikke stiger over 0°C, og bland-

ingen omrøres derefter ved romtemperatur i 3 timer. Den organiske fase fraskilles, vaskes med 10 % vandig saltsyre og derefter med vann og tørres og inndampes til tørrhet.

En oppløsning av 86 deler N-(2-hydroksy-3-naft-1'-yloksypropyl)-N-isopropylkloracetamid erholdt som residuum i 100 deler metanol settes til en oppløsning av 6 deler natrium i 1000 metanol, og blandingen oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 6 timer. Blandingen inndampes til tørrhet, og residuet rystes med 2000 deler eter og 1000 deler 10 % vandig saltsyre. Eterlaget fraskilles, tørres og inndampes til tørrhet, og residuet krystalliseres fra petroleter (kokepunkt 80 til 100°C). Man får således 4-isopropyl-2-(naft-1-yloksymetyl)-morfolin-5-on, sm.p. 110,5 til 111,5°C.

Eksempel 2

En blanding av 40 deler 2-o-etoksyfenoksymetyl-4-isopropylmorfolin-5-on, 15 deler litiumaluminiumhydrid og 2000 deler eter oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 6 timer. Blandingen avkjøles, 100 deler acetylacetat tilsettes dråpevis, og blandingen oppvarmes derefter under tilbakeløpskjøling i 10 minutter. 1000 deler vann tilsettes, og den organiske fase fraskilles, vaskes med vann og tørres. En eteroppløsning av hydrogenklorid tilsettes inntil utfelling av fast materiale er fullstendig, og blandingen filtreres. Det faste residuum krystalliseres fra butylacetat, og man får således 2-o-etoksyfenoksymetyl-4-isopropylmorfolin-hydroklorid, sm.p. 158 til 160°C.

2-o-etoksyfenoksymetyl-4-isopropylmorfolin-5-on anvendt som utgangsmateriale, kan erholdes som følger:

En oppløsning av 44 deler kloracetylchlorid i 500 deler eter settes gradvis i løpet av 30 minutter til en omrørt oppløsning av 100 deler 3-o-etoksyfenoksy-1-isopropylamino-2-propanol og 44 deler trietylamin i 4000 deler eter. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 24 timer og filtreres, og filtratet inndampes til tørrhet.

En oppløsning av 133 deler av det således erholdte N(2-hydroksy-3-o-etoksyfenoksypropyl)-N-isopropylkloracetamid i 500 deler metanol settes gradvis i løpet av 30 minutter til en oppløsning av 9,3 deler natrium i 2000 deler metanol. Blandingen oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 6 timer og inndampes derefter til tørrhet. Residuet rystes med 1000 deler eter og 500 deler 10 % vandig saltsyre, og den organiske fase fraskilles, vaskes med vann, tørres og inndampes til tørrhet. Man får således 2-o-etoksyfenoksymetyl-4-isopropylmorfolin-5-on som en olje.

126021Eksempel 3

Fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2 gjentaes, bortsett fra at 2-(naft-1-yloksymetyl)-4-t-butylmorfolin-5-on anvendes som utgangsmateriale istedenfor 2-o-etoksyfenoksymetyl-4-isopropylmorfolin-5-on. Det faste produkt krystalliseres fra etanol, og man får således 2-(naft-1-yloksymetyl)-4-t-butylmorfolin-hydroklorid, sm.p. 118-121°C.

2-(naft-1-yloksymetyl)-4-t-butylmorfolin-5-on anvendt som utgangsmateriale, kan erholdes som følger:

40 deler trietylamin settes til en omrørt oppløsning av 100 deler 3-(naft-1-yloksy)-1-t-butylamino-2-propanol i 4000 deler eter. En oppløsning av 41 deler kloracetylklorid i 500 deler eter settes derefter gradvis til den omrørte blanding i løpet av 30 minutter, og blandingen omrøres ved romtemperatur i 24 timer og filtreres. Filtratet vaskes med 5 % vandig saltsyre, derefter med vann og tørres og inndampes til tørrhet.

En oppløsning av 122 deler av det således erholdte N-(2-hydroksy-3-naft-1'-yloksymetyl)-N-t-butylkloracetamid i 500 deler metanol settes til en oppløsning av 8 deler natrium i 2000 deler metanol. Blandingens oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 6 timer og inndampes derefter til tørrhet. Residuet rystes med 500 deler 10 % vandig saltsyre og 2000 deler eter, og eteroppløsningen fraskilles, vaskes med vann, tørres og inndampes til tørrhet. Man får således 2-(naft-1-yloksymetyl)-4-t-butylmorfolin-5-on som en olje.

Eksempel 4

Fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2 gjentaes, bortsett fra at 4-isopropyl-2-m-tolyloksymetylmorfolin-5-on anvendes som utgangsmateriale istedenfor 2-o-etoksyfenoksymetyl-4-isopropylmorfolin-5-on. Det faste produkt krystalliseres fra etylacetat, og man får således 4-isopropyl-2-m-tolyloksymetylmorfolin-hydroklorid, sm.p. 174-175°C.

4-isopropyl-2-m-tolyloksymetylmorfolin-5-on anvendt som utgangsmateriale, kan erholdes som en olje ved fremgangsmåten beskrevet i annen del av eksempel 3, bortsett fra at 1-isopropylamino-3-m-tolyloksy-2-propanol anvendes som utgangsmateriale istedenfor 3-(naft-1-yloksy)-1-t-butylamino-2-propanol.

Eksempel 5

En oppløsning av 17,5 deler 4-benzyl-2-(naft-1-yloksymetyl)-morfolin og 0,5 del konsentrert vandig saltsyre i 400 deler etanol rystes med 7,5 deler av en 5 % palladium-på-trekull-katalysator i en

atmosfære av hydrogen ved romtemperatur og atmosfærisk trykk inntil opptagelsen av hydrogen opphører. Blandingen filtreres, og filtratet inndampes til tørrhet. Residuet oppløses i 100 deler etylacetat, og en oppløsning av 4 deler oksalsyre-dihydrat i 100 deler etylacetat tilsettes. Blandingen filtreres, og det faste residuum krystalliseres fra en blanding av metanol og etylacetat. Man får således 2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin-hydrogenoksalat, sm.p. 160-162°C.

4-benzyl-2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin anvendt som utgangsmateriale kan erholdes som følger:

En oppløsning av 37 deler kloracetylklorid i 330 deler metylenklorid, og en oppløsning av 33 deler trietylenamin i 330 deler metylenklorid settes hver for seg og samtidig i løpet av 30 minutter til en oppløsning av 100 deler 1-benzylamino-3-(naft-1-yloksy)-2-propanol i 2000 deler metylenklorid som omrøres ved en temperatur på 0°C. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 17 timer og vaskes deretter suksessivt med 2500 deler 10 % vandig saltsyre og 2500 deler vann, tørres og inndampes til tørrhet.

En oppløsning av 121 deler av N-benzyl-N-(2-hydroksy-3-naft-1'-yloksypropyl)kloracetamid erholdt som residuum, i 600 deler metanol settes til en omrørt oppløsning av 7,5 deler natrium i 600 deler metanol, og blandingen omrøres og oppvarmes under tilbaketilbakekjøling i 6 timer. Blandingen omrøres derefter ved romtemperatur i 16 timer og inndampes til tørrhet, og residuet rystes med 2500 deler 10 % vandig saltsyre og 2000 deler eter. Den organiske fase fraskilles, vaskes med vann, tørres og inndampes til tørrhet. Residuet krystalliseres fra petroleter (k.p. 100 til 120°C), og man får således 4-benzyl-2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin-5-on, sm.p. 89,5 til 91°C.

En suspensjon av 18 deler litiumaluminiumhydrid i 700 deler eter settes gradvis til en omrørt suspensjon av 54 deler 4-benzyl-2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin-5-on i 1070 deler eter, og blandingen blir derefter omrørt og oppvarmet under tilbaketilbakekjøling i 3 timer. 2000 deler vann tilsettes gradvis, og den organiske fase fraskilles og ekstraheres med 2000 deler 10 % vandig saltsyre. Ekstrakten gjøres alkalisk med 20 % vandig natriumhydroksydoopløsning, og blandingen ekstraheres med etylacetat. Ekstrakten vaskes med vann og tørres, og eterisk hydrogenkloridopløsning tilsettes inntil utfelling av fast materiale er fullstendig. Blandingen filtreres, og det faste residuum krystalliseres fra metanol. Man får således 4-benzyl-2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin-hydroklorid, som smelter mellom 170 og 230°C.

126021

Eksempel 6

Fremgangsmåten beskrevet i siste del av eksempel 5 gjentaes, bortsett fra at 4-allyl-2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin-5-on anvendes som utgangsmateriale istedenfor 4-benzyl-2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin-5-on, og at eterisk oksalsyreoppløsning anvendes istedenfor eterisk hydrogenkloridoppløsning under isoleringsprosessen. Det faste produkt krystalliseres fra metanol, og man får således 4-allyl-2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin-hydrogenoksalat, sm.p. 210 til 212°C.

4-allyl-2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin-5-on anvendt som utgangsmateriale kan erholdes som et fast stoff med smeltepunkt 112,5 til 114°C efter krystallisering fra petroleter (k.p. 100 til 120°C) ved fremgangsmåten beskrevet i annen og tredje del av eksempel 5, med den unntagelse at 1-allylamino-3-(naft-1-yloksy)-2-propanol anvendes som utgangsmateriale istedenfor 1-benzylamino-3-(naft-1-yloksy)-2-propanol.

Eksempel 7

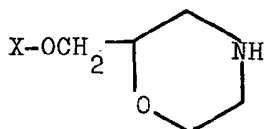
Fremgangsmåten beskrevet i eksempel 6 gjentaes, bortsett fra at 4-metyl-2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin-5-on anvendes som utgangsmateriale istedenfor 4-allyl-2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin-5-on. Det faste produkt krystalliseres fra en blanding av metanol og etylacetat, og man får således 4-metyl-2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin-hydrogenoksalat, sm.p. 180 til 182°C.

4-metyl-2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin-5-on anvendt som utgangsmateriale, kan erholdes som et fast materiale med smeltepunkt 105 til 107°C, efter krystallisering fra petroleter (k.p. 100 til 120°C) ved fremgangsmåten beskrevet i annen og tredje del av eksempel 5, med den unntagelse at 1-metylamino-3-(naft-1-yloksy)-2-propanol sm.p. 94 til 96°C, fremstilt fra 1,2-epoksy-3-(naft-1-yloksy)propan og metylamin) anvendes som utgangsmateriale istedenfor 1-benzylamino-3-(naft-1-yloksy)-2-propanol.

Eksempel 8

Fremgangsmåten beskrevet i eksempel 5 gjentaes, bortsett fra at det passende 4-benzyl-2-aryloksymetylmorfolin anvendes som utgangsmateriale istedenfor 4-benzyl-2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin. Man får således forbindelsene beskrevet i den følgende tabell:

126021



X	Salt	sm.p. (°C)
2-etoksyfenyl	hydrogenoksalat	106-108
2-metoksyfenyl	oksalat	192-194
2-fenoksyfenyl	hydrogenoksalat	158-160
2-tolyl	hydrogenoksalat	117-120
2-n-propoksyfenyl	hydrogenoksalat	133-135 *
fenyl	hydrogenoksalat	132-134 **
4-metoksyfenyl	hydrogenoksalat	146-149,5
3-metoksyfenyl	hydrogenoksalat	159-161
2,6-dimetoksyfenyl	hydrogenoksalat	153-156
2-hydroksyfenyl	fri base	157-158 ***
2-n-heptyloksyfenyl	hydrogenoksalat	97- 99

* 2-(o-allyloksyfenoksymetyl)-4-benzylmorfolin anvendt som utgangsmateriale, idet allylradikalet reduseres til n-propyl under hydrogenolyse.

** 4-benzyl-2-(o-klorfenoksymetyl)morfolin anvendt som utgangsmateriale, idet kloratomet erstattes med hydrogen under hydrogenolyse.

*** 4-benzyl-2-(o-benzylloksyfenoksymetyl)morfolin anvendt som utgangsmateriale, idet benzyloksyradikalet reduseres til hydroksyradikalet under hydrogenolyse.

4-benzyl-2-aryloksymetylmorfolinderivatene som anvendes som utgangsmaterialer ved den ovennevnte prosess, kan erholdes ved fremgangsmåter svarende til de som er beskrevet i annen, tredje og fjerde del av eksempel 5, bortsett fra at de passende 1-benzylamino-3-aryloksy-2-propanol-derivater anvendes som utgangsmaterialer.

1-benzylamino-3-aryloksy-2-propanol-derivatene kan selv erholdes ved kondensering av de passende fenoler med epiklorhydrin, fulgt av omsetning av de således dannede produkter med benzylamin. Noen av nevnte 1-benzylamino-3-aryloksy-2-propanol-derivater er kjente forbindelser, og noen er tidligere ikke beskrevet. 1-benzylamino-3-(o-etoksyfenoksy)-2-propanol har sm.p. 77 til 79°C og 1-benzylamino-3-(o-allyloksyfenoksy)-2-propanol har sm.p. 87 til 90°C.

Eksempel 9

En oppløsning av 10,4 deler 2-(o-allyloksyfenoksymetyl)-4-

isopropylmorfolin-5-on i 100 deler tørr eter settes gradvis til en omrørt suspensjon av 1,4 deler litiumaluminiumhydrid i 150 deler tørr eter, og blandingen omrøres og oppvarmes under tilbakeløpskjøling i tre timer og omrøres derefter i ytterligere 14 timer ved romtemperatur. 15 deler vann tilsettes gradvis, og den organiske fase fraskilles og ekstraheres med 200 deler 10 % vandig saltsyre. Den sure ekstrakt gjøres alkalisk med 45 % vandig natriumhydroksydoppløsning, og blandingen ekstraheres med etylacetat. Den organiske ekstrakt vaskes med vann, tørres og inndampes til tørrhet. Residuet oppløses i 10 deler etylacetat, og en oppløsning av 2,5 deler oksalsyre-dihydrat i 10 deler etylacetat tilsettes. Blandingen filtreres, og det faste residuum krystalliseres fra en blanding av metanol og etylacetat. Man får således 2-(o-allyloksyfenoksymetyl)-4-isopropylmorfolinhydrogenoksalat, sm.p. 132 til 134°C.

2-(o-allyloksyfenoksymetyl)-4-isopropylmorfolin-5-on anvendt som utgangsmateriale kan fremstilles som følger:

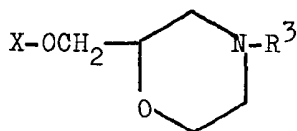
En oppløsning av 4,5 deler kloracetylklorid i 25 deler metylenklorid, og en oppløsning av 4,3 deler trietylamin i 25 deler metylenklorid settes hver for seg og samtidig i løpet av 30 minutter til en omrørt oppløsning av 11 deler 3-(o-allyloksyfenoksy)-1-isopropylamino-2-propanol i 150 deler metylenklorid. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 17 timer og vaskes derefter suksessivt med 200 deler 10 % vandig saltsyre og 200 deler vann, tørres og inndampes til tørrhet.

En oppløsning av 12,6 deler N-[2-hydroksy-3-(o-allyloksyfenoksy)propyl]-N-isopropylkloracetamid som således erholdes som residuum, i 75 deler tørr metanol settes til en omrørt oppløsning av 1,48 deler natrium i 75 deler tørr metanol, og blandingen omrøres og oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 6 timer. Blandingen omrøres derefter ved romtemperatur i 11 timer og inndampes til tørrhet, og residuet rystes med 200 deler 10 % vandig saltsyre og 200 deler etylacetat. Den organiske fase fraskilles, vaskes med vann, tørres og inndampes til tørrhet. Man får således 2-(o-allyloksyfenoksymetyl)-4-isopropylmorfolin-5-on som en olje.

Eksempel 10

Fremgangsmåten beskrevet i eksempel 9 gjentaes, bortsett fra at det passende 2-aryloksymetylmorfolin-5-on anvendes som utgangsmateriale istedenfor 2-(o-allyloksyfenoksymetyl)-4-isopropylmorfolin-5-on. Man får således forbindelsene beskrevet i den følgende tabell:

126021



X	R ³	sm.p (°C) for hydrogen- oksalat-salt
2-allyloksyfenyl	hydrogen	115-118
1-naftyl	cyklopentyl	163-165
5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyl	isopropyl	166-168
3,4-metylendioksyfenyl	isopropyl	157-159
4-indanyl	isopropyl	134-138
3-trifluormetylfenyl	isopropyl	134-136
2-etoksyfenyl	allyl	128-129
4-bifenylyl	isopropyl	180-181
2-klorfenyl	isopropyl	117-118
2-isopropoksyfenyl	hydrogen	96-103 (inneholder ett molekyl krystall- metanol)

2-aryloksymetylmorfolin-5-on-derivatene som anvendes som utgangsmaterialer for den ovennevnte fremgangsmåte, kan erholdes ved lignende fremgangsmåter som beskrevet i annen og tredje del av eksempel 9, bortsett fra at de passende 1-amino-3-aryloksy-2-propanol-derivater anvendes som utgangsmaterialer.

1-amino-3-aryloksy-2-propanol-derivatene selv kan erholdes ved kondensering av de passende fenoler med epiklorhydrin, fulgt av omsetning av de således erholdte produkter med ammoniakk eller med de passende aminer. 3-(o-allyloksyfenoksy)-1-amino-2-propanol har sm.p. 57 til 60°C.

Eksempel 11

Fremgangsmåten beskrevet i eksempel 5 gjentaes, bortsett fra at 4-benzyl-2-(o-etoksyfenoksymetyl)-3-metylmorfolin anvendes som utgangsmateriale istedenfor 4-benzyl-2-(naft-1-yloksymetyl)-morfolin. Man får således 2-(o-etoksyfenoksymetyl)-3-metylmorfolin som en olje, hvis struktur bekreftes ved infrarød spektroskopi.

4-benzyl-2-(o-etoksyfenoksymetyl)-3-metylmorfolin som anvendes som utgangsmateriale, kan fremstilles ved lignende fremgangsmåter som beskrevet i annen, tredje og fjerde del av eksempel 5, ved omsetning av o-etoksyfenol suksessivt med 3-klor-1,2-epoksybutan, benzylamin og kloracetylklorid, fulgt av ringslutning av det erholdte produkt med

natriummetoksyd, og reduksjon av det således erholdte produkt med litiumaluminiumhydrid.

Eksempel 12

En oppløsning av 4 deler 4-isopropyl-6-metyl-2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin-5-on i 100 deler tørr eter settes gradvis til en omrørt suspensjon av en del litiumaluminiumhydrid i 100 deler tørr eter, og blandingen omrøres og oppvarmes under tilbakeløpskjøling i tre timer og omrøres derefter i ytterligere 14 timer ved romtemperatur. 15 deler vann tilsettes gradvis, og den organiske fase fraskilles og ekstraheres med 200 deler 10 % vandig saltsyre. Den sure ekstrakt gjøres alkalisk med 45 % vandig natriumhydroksyd-oppløsning, og blandingen ekstraheres med etylacetat. Den organiske ekstrakt vaskes med vann, tørres og inndampes til tørrhet. Residuuet oppløses i 10 deler etylacetat, og en eteroppløsning av hydrogenklorid tilsettes inntil utfelling av det faste materiale er fullstendig. Blandingen filtreres, og det faste residuum krystalliseres fra en blanding av metanol og etylacetat. Man får således 4-isopropyl-6-metyl-2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin-hydroklorid, sm.p. 199 til 205°C.

4-isopropyl-6-metyl-2-(naft-1-yloksymetyl)-morfolin-5-on som anvendes som utgangsmateriale, kan erholdes som følger:

En oppløsning av 3,6 deler 2-brompropionylklorid i 25 deler metylenklorid og en oppløsning av 2,15 deler trietylamin i 25 deler metylenklorid settes hver for seg og samtidig i løpet av 30 minutter til en omrørt oppløsning av 6 deler 1-isopropylamino-3-(naft-1-yloksy)-2-propanol i 150 deler metylenklorid. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 17 timer og vaskes derefter suksessivt med 200 deler 10 % vandig saltsyre og 200 deler vann, tørres og inndampes til tørrhet.

En oppløsning av 8,05 deler N-(2-hydroksy-3-naft-1'-yloksypropyl)-N-isopropyl-2-brompropionamid som således erholdes som residuum, i 75 deler tørr metanol settes til en omrørt oppløsning av 0,5 del natrium i 75 deler tørr metanol, og blandingen omrøres og oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 6 timer og omrøres derefter i ytterligere 11 timer ved romtemperatur. Blandingen inndampes til tørrhet, og residuet rystes med 200 deler 10 % vandig saltsyre og 200 deler acetylacetat. Den organiske fase fraskilles, vaskes med vann, tørres og inndampes til tørrhet. Man får således 4-isopropyl-6-metyl-2-(naft-1-yloksymetyl)morfolin-5-on som en olje.

Eksempel 13

0,33 del etylklorformiat settes til en oppløsning av en del 4-benzyl-2-(2-etoksyfenoksymetyl)morfolin i 20 deler benzen, og

blandingen oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 17 timer og inndampes derefter til tørrhet. Residuet oppløses i 10 deler metanol og oppløsningen settes til en oppløsning av 2 deler kaliumhydroksyd i 30 deler metanol. Blandingen oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 24 timer og inndampes derefter til tørrhet. Residuet rystes med 100 deler 10 % saltsyre og 100 deler eter, og den vandige fase fraskilles, gjøres alkalisk med 45 % vandig natriumhydroksydoopløsning og ekstraheres med 100 deler eter. Eterekstrakten vaskes med vann, tørres og inndampes til tørrhet. Residuet oppløses i 10 deler eter, og oppløsningen settes til en oppløsning av 0,3 del eddiksyre i 10 deler eter. Blandingen filtreres, og det faste residuum krystalliseres fra en blanding av metanol og eter. Man får således 2-(2-etoksyfenoksymetyl)morfolin-acetat, sm.p. 111 til 114°C.

Fremgangsmåten beskrevet ovenfor gjentaes, bortsett fra at 4-benzyl-2-(o-klorfenoksymetyl)morfolin anvendes som utgangsmateriale istedenfor 4-benzyl-2-(o-etoksyfenoksymetyl)morfolin, og at oksalsyre anvendes istedenfor eddiksyre. Man får således 2-(o-klorfenoksymetyl)morfolin-hydrogenoksalat, sm.p. 144 til 147°C.

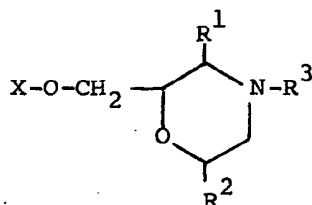
Fremgangsmåten beskrevet ovenfor gjentaes, bortsett fra at 4-benzyl-2-(o-metyltiofenoksymetyl)morfolin (fremstilt ved en fremgangsmåte i likhet med de som generelt er beskrevet i eksemplene 5 og 8, fra o-metyltiofenol) anvendes som utgangsmateriale istedenfor 4-benzyl-2-(o-etoksyfenoksymetyl)morfolin, og at oksalsyre anvendes istedenfor eddiksyre. Man får således 2-(o-metyltiofenoksymetyl)morfolin-hydrogenoksalat.

Fremgangsmåten beskrevet ovenfor gjentaes, bortsett fra at 4-benzyl-2-(o-allylfenoksymetyl)morfolin (fremstilt ved lignende fremgangsmåte som beskrevet i eksemplene 5 og 8, fra o-allylfenol) anvendes som utgangsmateriale istedenfor 4-benzyl-2-(o-etoksyfenoksymetyl)morfolin, og at oksalsyre anvendes istedenfor eddiksyre. Man får således 2-(o-allylfenoksymetyl)morfolin-hydrogenoksalat, sm.p. 87 til 94°C

126021

P A T E N T K R A V :

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive morfolinderivater med formelen:



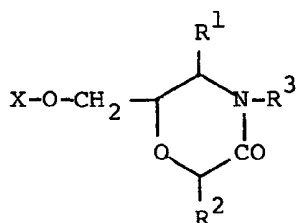
I

hvor R^1 og R^2 , som kan være like eller forskjellige, betyr hydrogen eller alkylradikaler med ikke mer enn 3 karbonatomer, R^3 betyr hydrogen eller et alkyl- eller alkenylradikal med hver ikke mer enn 6 karbonatomer eller et cykloalkylradikal med ikke mer enn 5 karbonatomer, og X betyr et fenyl- eller naftylradikal som eventuelt kan være substituert med ett eller flere halogenatomer, alkyl-, alkoksy- og alkyltioradikaler med hver ikke mer enn 10 karbonatomer, halogenalkyl- og halogenalkoksy-radikaler med hver ikke mer enn 5 karbonatomer, alkenyl-, alkenyloksy-, alkynyloksy- og cykloalkoksyradikaler med hver ikke mer enn 6 karbonatomer, aryl-, aryloksy-, alkylaryloksy-, aralkyl- og aralkoksyradikaler med hver ikke mer enn 10 karbonatomer, alkylradikaler med ikke mer enn 5 karbonatomer substituert med alkoksyradikaler med ikke mer enn 5 karbonatomer, og hydroksy- og metylen-dioksyradikaler; eller X betyr et indanyl- eller tetrahydronaftylradikal som eventuelt kan bære én eller flere halogensubstituenten eller alkyl- eller alkoksysubstituenten med hver ikke mer enn 3 karbonatomer, og syreaddisjonssaltene derav,

k a r a k t e r i s e r t ved at

a) en forbindelse med formelen

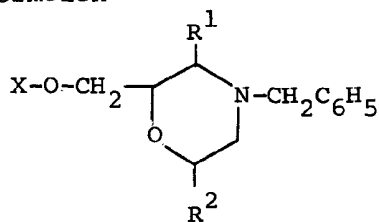
126021



II

hvor R^1 , R^2 , R^3 og X har de ovenfor angitte betydninger, reduseres med litium-aluminiumhydrid i et fortynningsmiddel eller oppløsningsmiddel, eller

b) for fremstilling av en forbindelse med formelen I hvor R_3 betyr hydrogen, fjernes benzyllradikalet fra en forbindelse med formelen



III

hvor R^1 , R^2 og X har de ovenfor angitte betydninger, ved katalytisk hydrogenolyse i et fortynningsmiddel eller oppløsningsmiddel eller ved omsetning med alkyl-klorformiat fulgt av hydrolyse av det således dannede alkoksykarbonylderivat,

hvorefter den erholdte forbindelse i form av den frie base eventuelt omsettes med en syre for å danne et syreaddisjonssalt derav.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, karakterisert ved at det anvendes utgangsmaterialer med formel II eller III hvor R^1 , R^2 og R^3 alle betyr hydrogen og X betyr et o-etoksyfenyl- eller m-metoksyfenylradikal.

Anførte publikasjoner: -