

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 753701 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 753701

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **30.12.1975**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **30.12.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **07.07.1976**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

06.01.1975 JP 50-4540 04.06.1975 JP 50-67767

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sumitomo Chemical Co Ltd, No. 15, Kitahama 5-chome, Higashi-ku Osaka-Shi, Osaka, Japan, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Katsube, Junki, Japan, JAPANI, (JP)

2 • Kojima, Atsuyuki, Japan, JAPANI, (JP)

3 • Sunagawa, Makoto, Japan, JAPANI, (JP)

4 • Takashima, Yoshinori, Japan, JAPANI, (JP)

5 • Kamenno, Yoshito, Japan, JAPANI, (JP)

6 • Yamamoto, Hisao, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

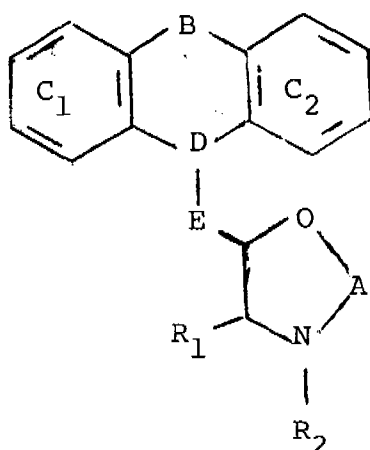
Uusia morfoliinijohdannaisia ja niiden valmistaminen

Nya morfolinderivater och deras framställning

Sumitomo Chemical Company, Limited
 No. 15, Kitahama 5-chome
 Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka-fu
 Japani

Uusia morfoliiniyhdisteitä ja niiden valmistaminen. - Nya morfolin-
 derivater och deras framställning.

Uusia morfoliiniyhdisteitä, joiden kaava on



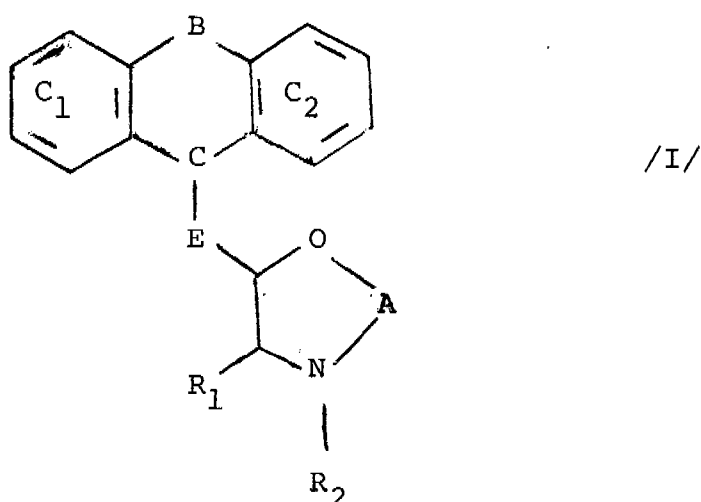
jossa R₁ on vety tai C₁-C₄ alkyyli, R₂ on vety, C₁-C₄ alkyyli, C₃-C₅
 alkenyyli, C₃-C₅ alkynyyli, aryyli(C₁-C₄)alkyyli, (C₃-C₆)sykloalkyyli-
 (C₁-C₄)alkyyli, polyhalogeeni(C₂-C₄)alkyyli tai hydroksi(C₂-C₄)alkyyli,
 A on suoraketjuinen tai haarautunut C₂-C₄ alkyleeni, B on divalentti-
 nen radikaali ryhmästä, johon kuuluvat -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH-CH-,
 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array}$

$-\text{CH}-\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{S}-$ ja $-\text{O}-$, $>\text{D}-\text{E}-$ tarkoittaa trivalent-

tista radikaalia ryhmästä, johon kuuluvat $>\text{CH}-\text{CH}_2-$ ja $>\text{C}=\text{CH}-$ ja C_1 ja C_2 tarkoittavat kumpikin 1,2-fenyleeniä, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla substituentista ryhmästä, johon kuuluvat halogeeni, C_1-C_4 alkyylit ja C_1-C_4 alkoksi, ja niiden toksittomia suoloja, jotka ovat hyödyllisiä antidepressiivisinä aineina ja jotka voidaan valmistaa eri menetelmillä.

Oheisen keksinnön kohteena ovat uudet morfoliini johdannaiset, niiden valmistaminen ja käyttö.

Tämän keksinnön mukaiset uudet morfoliini johdannaiset ovat yleiskäytännön I mukaisia morfoliiniyhdisteitä



jossa R_1 on vety tai C_1-C_4 alkyylit, R_2 on vety, C_1-C_4 alkyylit, C_3-C_5 alkenyyli, C_3-C_5 alkynyyli, aryyli (C_1-C_4) alkyylit, (C_3-C_6) sykloalkyyli (C_1-C_4) alkyylit, polyhalogeeni (C_2-C_4) alkyylit tai hydroksi- (C_2-C_4) alkyylit, A on suoraketjuinen tai haarautunut C_2-C_4 alkyleeni, B on $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}-\text{CH}-$, $-\text{CH}-\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{S}-$ tai

$-\text{O}-$, $>\text{D}-\text{E}-$ on $>\text{CH}-\text{CH}_2-$ tai $>\text{C}=\text{CH}-$ ja C_1 ja C_2 tarkoittavat kumpikin 1,2-fenyleeniä, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla ryhmästä, johon kuuluvat halogeeni, C_1-C_4 alkyylit ja C_1-C_4 alkoksi, ja niiden toksittomia suoloja.

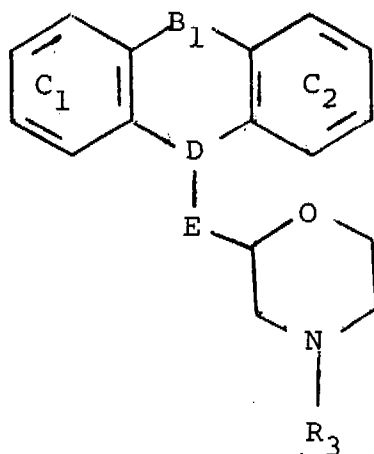
Nimityksestä " C_1-C_4 alkyylit" mainittakoon esimerkkeinä metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyylit, jne. Nimitys " C_3-C_5 alkenyyli" voi sisältää allyyliä, 3,3-dimetyyliallyyliä jne. Nimitys

"C₃-C₅ alkynyyli" voi tarkoittaa propargyyliä, butynyyliä, jne. Bentsyyli, fenetyyli, jne. ovat esimerkkejä "aryyli(C₁-C₄)alkyylistä". "(C₃-C₆)sykloalkyyli(C₁-C₄)alkyylistä" ovat esimerkkejä syklopropyyliä, syklopropyyliä, jne. "Polyhalogeeni(C₂-C₄)alkyylistä" ovat esimerkkejä trifluorietyyliä, difluorietyyliä, jne. "Hydroksi-(C₂-C₄)alkyylistä" ovat esimerkkejä hydroksietyyliä, hydroksipropyyliä, jne. "C₁-C₄ alkoksista" voidaan mainita esimerkkinä metoksi, etoksi, jne. Nimitys "suoraketjuinen tai haarautunut C₂-C₄ alkyleeni" kattaa etyleenin, propyleenin, isopropyleenin, jne. Nimitys "halogeeni" voi käsittää fluorin, kloorin, bromin, jne.

Morfoliiniyhdisteet /I/ voivat muodostaa happoadditiosuoloja (esimeriksi hydrokloridi, hydrobromidi, sulfaatti, asetaatti, oksalaatti, sitraatti, sukkinaatti, fumaraatti, laktaatti) ja kvaternäärisiä ammoniumsuoloja (esimerkiksi metokloridi, metijodidi).

Morfoliiniyhdisteillä /I/ ja niiden toksittomilla suoloilla on farmakologisia aktiviteetteja ja ne ovat hyödyllisiä lääkeaineina. Yleisesti sanoen ne vaikuttavat keskushermostojärjestelmän toimintaan. Ne vaikuttavat tetrabenatsiinilla ja reserpiinillä indusoidun, keskushermostojärjestelmää depressoivan vaikutuksen vastaisesti ja myös tehostavat norepinefriinin sentraalista vaikutusta. Ne ovat sen vuoksi hyödyllisiä antidepressiivisina aineina. Lisäksi näiden yhdisteiden akuutti toksisuus ja akuutti kardiotoksisuus ovat suhteellisen alhaisia verrattuna standardimaisten antidepressiivisten aineiden vaikutuksiin.

Keksinnön mukaisista morfoliiniyhdisteistä /I/ pidetään parhaina seuraavan kaavan mukaisia yhdisteitä:

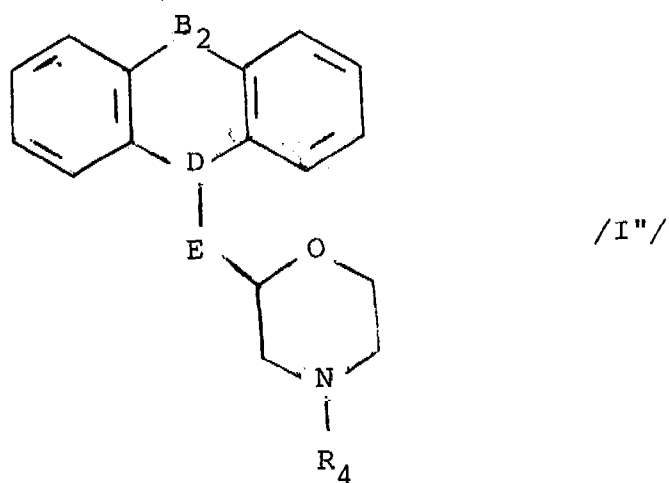


/I'/

jossa B_1 on $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}-\underset{\text{CH}_2}{\text{CH}}-$, $-\text{CH}-\underset{\text{CCl}_2}{\text{CH}}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$ tai

$-\text{CH}_2-\text{S}-$, R_3 on vety, C_1-C_3 alkyyli, allyyli, propargyyli, bentsyyli, syklopropyyli, metyyli, 2,2,2-trifluorietyyli tai 2-hydroksietyyli ja $>\text{D-E-}$, C_1 ja C_2 tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, ja niiden toksittomia suoloja.

Erityisen suositeltuja ovat yhdisteet, joilla on seuraava kaava:



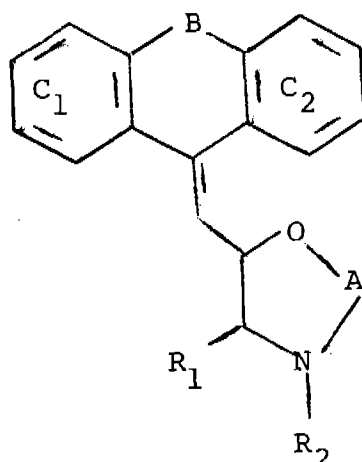
jossa B_2 on $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ tai $-\text{CH}-\underset{\text{CH}_2}{\text{CH}}-$, R_4 on vety tai C_1-C_3

alkyyli (parhaiten metyyli) ja $>\text{D-E-}$ tarkoittaa samaa kuin edellä, ja niiden toksittomia suoloja.

Morfoliiniyhdisteitä /I/ ja niiden toksittomia suoloja voidaan antaa parenteraalisesti tai oraalisesti säätämällä annos yksittäisiä vaatimuksia vastaavaksi (10 - 300 mg/henkilön paino (henkilön paino 60 kg) päivä) tavanomaisina farmaseuttisina valmisteina. Esimerkiksi ne voidaan antaa tavanomaisena kiinteänä farmaseuttisena valmisteena, kuten tabletteina tai kapseleina tai tavanomaisena nestemäisenä farmaseuttisena valmisteena, kuten suspensiona, emulsiona tai liuoksina.

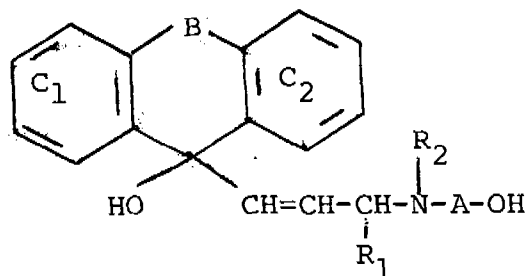
Morfoliiniyhdisteet /I/ voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavilla menetelmillä.

(a) Kaavan Ia mukainen morfoliiniyhdiste



/Ia/

jossa R_1 , R_2 , A, B, C_1 ja C_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan valmistaa suorittamalla kaavan II mukaisessa allyyliaminoalkoholissa

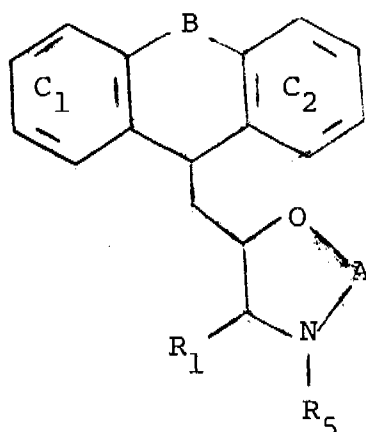


/II/

jossa R_1 , R_2 , A, B, C_1 ja C_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, hapon katalysoima toisiintuminen ja sen jälkeen syklisoimalla intramolekulaarisesti.

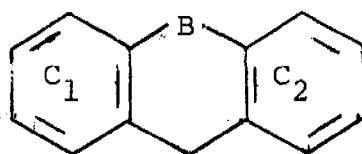
Toisiintuminen ja syklisointi voidaan suorittaa käsittelemällä yhdistettä /II/ hapolla inertin liuottimen, kuten etikkahapon, kloroformin, n-heksaanin, dietyylieetterin tai bentseenin läsnäollessa tai ilman. Esimerkkejä haposta ovat epäorgaaniset hapot (esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, typpihappo, fosforihappo, polyfosforihappo), vahvat orgaaniset hapot (esimerkiksi metaanisulfonyhappo, bentseenisulfonyhappo, tolueenisulfonyhappo, oksaalihappo, muurahaishappo, trifluorietikkahappo), Lewis-hapot, (esimerkiksi alumiinikloridi, booritrifluoridi), jne. Käsitteilyn lämpötilaa voidaan vaihdella jäissä jäädyttämisestä refluksointilämpötilaan.

(b) Kaavan Ib mukaiset morfoliiniyhdisteet



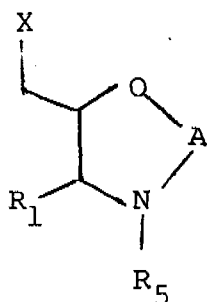
/Ib/

jossa R_5 on C_1 - C_4 alkyyli, C_3 - C_5 alkenyyli, C_3 - C_5 alkynyyli, aryyli-
(C_1 - C_4)alkyyli tai (C_3 - C_6)sykloalkyyli (C_1 - C_4)alkyyli, ja R_1 , A, B,
 C_1 ja C_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan valmistaa saatta-
malla kaavan III mukainen trisyklinen yhdiste



/III/

jossa B, C_1 ja C_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan kaavan
IV mukaisen morfoliinimetyyliyhdisteen kanssa



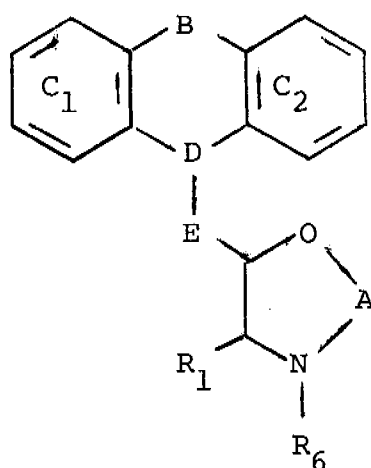
/IV/

jossa X on tavanomainen lohkeava ryhmä, kuten halogeeni (esimerkiksi
kloori, bromi) tai sulfonyylioksi (esimerkiksi $-\text{OSO}_2R_{12}$, jossa R_{12}
on hydroksyyli, C_1 - C_3 alkyyli, polyhalogeeni (C_1 - C_3)alkyyli, aryyli,
 C_1 - C_3 alkoksi tai aryylioksi), ja R_1 , R_5 ja A tarkoittavat samaa
kuin edellä.

Reaktio suoritetaan tavallisesti inertissä liuottimessa, kuten bentsee-
nissä, tolueenissa, ksyleenissä, dietyylieetterissä, tetrahydrofuraa-
nissa, dioksaanissa, dimetyyliformamidissa tai dimetyylisulfoksidissa

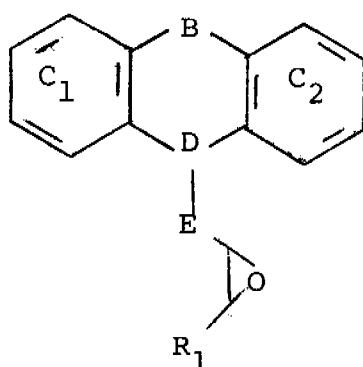
emäksen, kuten metalliamidin (esimerkiksi natriumamidi, kaliumamidi), metallihydridin (esimerkiksi natriumhydridi) läsnäollessa tai alkyyli- tai aryyli­metallin (esimerkiksi n-butyylilitium, fenyyllitium) läsnäollessa. Reaktion lämpötilaa voidaan vaihdella kuiva-
jäissä jäähdyttämisestä refluksointilämpötilaan asti.

(c) Kaavan Ic mukaiset morfoliiniyhdisteet



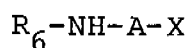
/Ic/

jossa R_6 on vety, C_1-C_4 alkyyli, C_3-C_5 alkenyyli, C_3-C_5 alkynyyli, aryyli(C_1-C_4)alkyyli, (C_3-C_6)sykloalkyyli(C_1-C_4)alkyyli tai polyhalogeeni(C_2-C_4)alkyyli, ja R_1 , A, B, D-E-, C_1 ja C_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan valmistaa saattamalla kaavan V mukainen epoksidi



/V/

jossa R_1 , B, D-E-, C_1 ja C_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan kaavan VI mukaisen amiinin kanssa

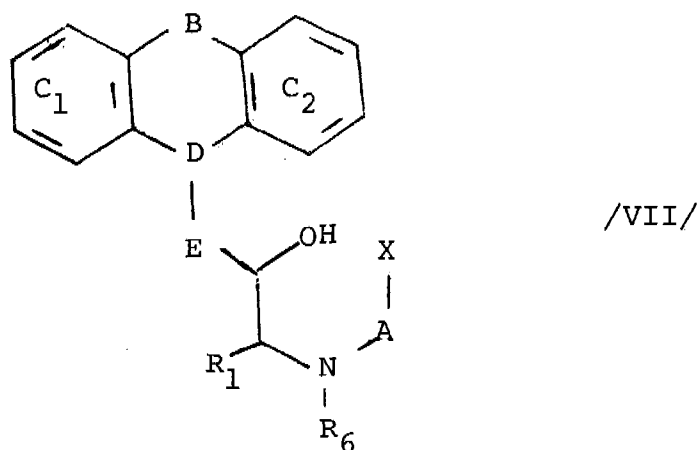


/VI/

jossa R_6 , A ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, ja sen jälkeen käsittelemällä emäksellä.

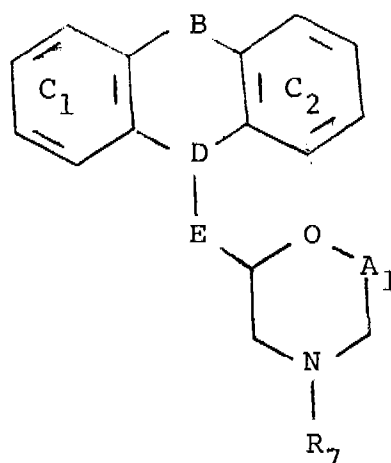
Epoksidin /V/ reaktio amiinin /VI/ kanssa suoritetaan tavallisesti inertissä liuottimessa, kuten alkoholissa (esimerkiksi metanoli, etanoli, isopropanoli, etyleeniglykoli), eetterissä (esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani), aromaattisessa hiilivedyssä (esimerkiksi bentseeni, tolueeni) tai niiden seoksessa emäksen, kuten metallihydroksidin läsnäollessa (esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, bariumhydroksidi) laajalla lämpötila-alueella, joka ulottuu huoneen lämpötilassa reaktiojärjestelmän refluksointilämpötilaan asti.

Reaktiotuotteena saadaan kaavan VII mukainen aminoalkoholi:



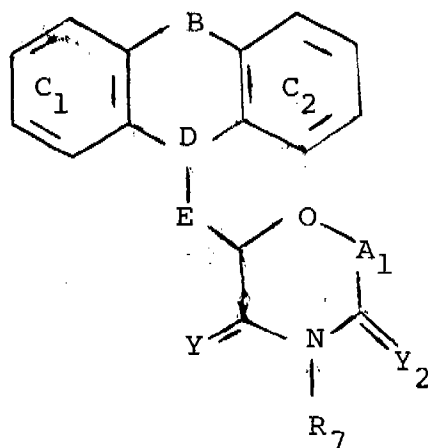
jossa R_1 , R_6 , A, B, >D-E- , C_1 , C_2 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä ja joka sen jälkeen käsitellään emäksellä reaktioseoksesta erottamisen jälkeen tai ilman erottamista. Käsittely voidaan suorittaa lämpötilan ollessa jäissä jäähdyttämisen ja reaktiojärjestelmän refluksointilämpötilan välillä. Emäksenä voidaan käyttää metallihydroksidia (esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, bariumhydroksidi), tavallisesti emästä on yhtä suuri moolimäärä tai enemmän. Tavallisesti on suositeltavaa käyttää inerttiä liuotinta, kuten metanolia, etanolia, tetrahydrofuraania, dioksaania, bentseeniä tai tolueenia.

(d) Kaavan Id mukainen morfoliiniyhdiste



/Id/

jossa R_7 on vety, C_1 - C_4 alkyyli, C_3 - C_5 alkenyyli, C_3 - C_5 alkynyyli, aryyli(C_1 - C_4)alkyyli, (C_3 - C_6)sykloalkyyli(C_1 - C_4)alkyyli tai hydroksi- $(C_2$ - C_4)alkyyli, A_1 on suoraketjuinen tai haarautunut C_1 - C_3 alkyleeni ja B, >D-E- , C_1 ja C_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan valmistaa pelkistämällä kaavan VIII mukainen laktaami:



/VIII/

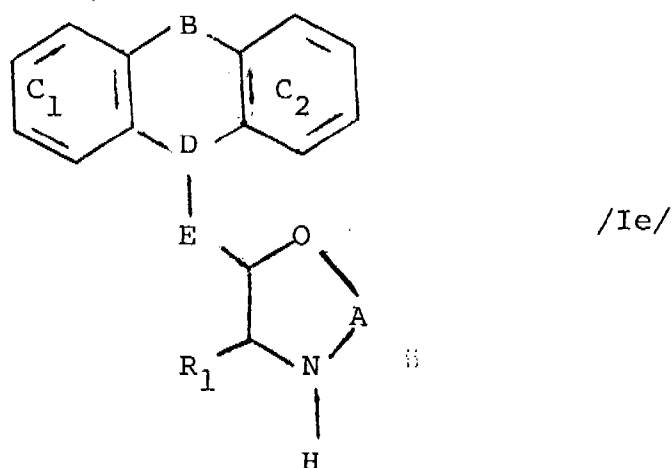
jossa A_1 , B, R_7 , >D-E- , C_1 ja C_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, Y_1 on happiatomi tai kaksi vetyatomia, ja Y_2 on happiatomi, kun Y_1 on kaksi vetyä, tai Y_2 on kaksi vetyatomia, Y_1 on happi.

Pelkistäminen voidaan suorittaa käyttämällä pelkistintä, jota normaalisti käytetään laktaamin $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ || \\ (-\text{C}-\text{N}) \end{smallmatrix}$ pelkistämiseen amiiniksi

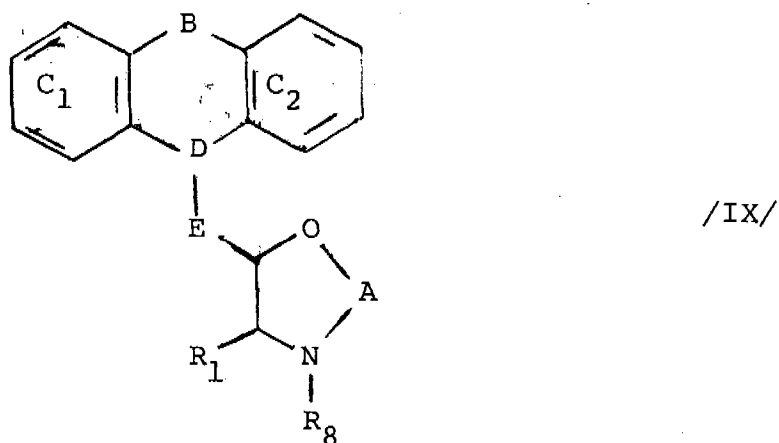
$(-\text{CH}_2-\text{N})$. Erääs suositelluimmista pelkistimistä on metallihydridi, kuten litiumalumiinihydridi, natrium bis(2-metoksietoksi)alumiinihydridi tai natriumdihydrodietyylialuminaatti. Pelkistintä voidaan

käyttää yhtä suuri moolimäärä kuin yhdistettä /VIII/ tai enemmän. Kun pelkistimenä käytetään natriumboorihydridiä, mukana on parhaiten suolaa, kuten alumiinikloridia. Pelkistyksessä voidaan haluttaessa käyttää inerttiä liuotinta, kuten eetteriä (esimerkiksi dietyyli-eetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, etyleeniglykolidimetyyli-eetteri), alifaattista hiilivetyä (esimerkiksi heptaani, n-heksaani, sykloheksaani) tai aromaattista hiilivetyä (esimerkiksi bentseeni, tolueeni). Reaktion lämpötilaa voidaan vaihdella jäissä jäähdyttämisestä pelkistysjärjestelmän refluksointilämpötilaan asti.

(e) Kaavan Ie mukainen morfoliiniyhdiste



jossa R_1 , A, B, $\geq D-E$ -, C_1 ja C_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan valmistaa kaavan IX mukaisesta morfoliiniyhdisteestä



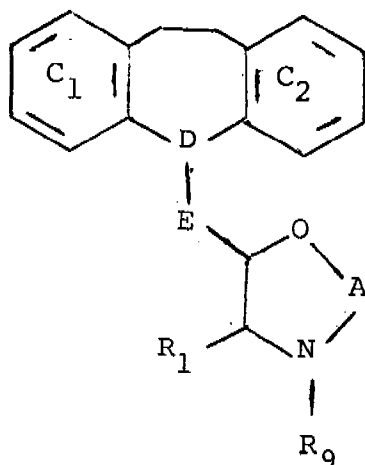
jossa R_8 on C_1-C_4 alkyyli tai aryyli (C_1-C_4)alkyyli, ja R_1 , A, B, $\geq D-E$ -, C_1 ja C_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, substituimalla R_8 vedyllä.

Eräs hyödyllisimmistä substituointitavoista on yhdisteen /IX/ reaktio alkyyli- tai aryyliklooriformaatin (esimerkiksi metyyliklooriformaatti, etyyliklooriformaatti, fenyyliklooriformaatti) kanssa ja sen jälkeinen saadun alkoksikarbonyyli- tai aryylioksikarbonyyliyhdisteen hydrolyysi. Reaktio alkyyli- tai aryyliklooriformaatin kanssa voidaan suorittaa lämpötilassa välillä huoneen lämpötila ja refluksointilämpötila inertissä liuottimessa (esimerkiksi bentseeni, tolueeni). Saadun alkoksikarbonyyli- tai aryylioksikarbonyyliyhdisteen hydrolyysi suoritetaan tavallisesti inertissä liuottimessa (esimerkiksi vesi, vesipitoinen metanoli, vesipitoinen etanoli) emäksen, kuten metallihydroksidin (esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi) läsnäollessa lämpötilassa välillä huoneen lämpötila ja refluksointilämpötila.

Toinen hyödyllinen substituointitapa on katalyyttinen hydrogenölyysi ja se soveltuu erityisesti sellaisen yhdisteen /Ie/ valmistamiseen, jossa B on jokin muu kuin $-\text{CH}=\text{CH}-$, vastaavasta yhdisteestä /IX/, jossa R_8 on bentsyyli. Katalyyttinen hydraus voidaan suorittaa katalyytin, kuten palladium/hiili-katalyytin läsnäollessa vetykaasukehässä inertissä liuottimessa, kuten alkoholissa (esimerkiksi metanoli, etanoli). Vedynpaine voi olla 1 ilmakehä tai korkeampi, ja lämpötila voi olla huoneen lämpötila tai korkeampi. Hapon (esimerkiksi suolahappo, etikkahappo) mukanaolo pelkistysjärjestelmässä voi edistää reaktion kulkua.

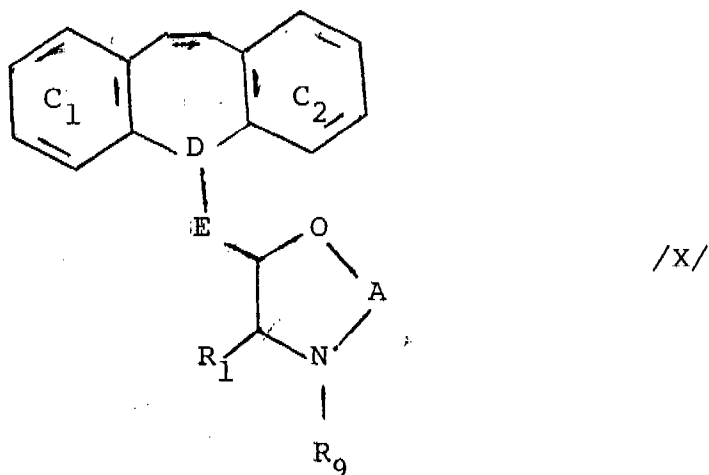
Yhdiste /Ie/, jossa B on $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, voidaan myös valmistaa katalyyttisesti hydraamalla ja hydrogenoimalla samanlaisissa olosuhteissa kuin edellä yhdiste /IX/, jossa B on $-\text{CH}=\text{CH}-$ ja R_8 on bentsyyli.

(f) Kaavan If mukainen morfoliiniyhdiste



/If/

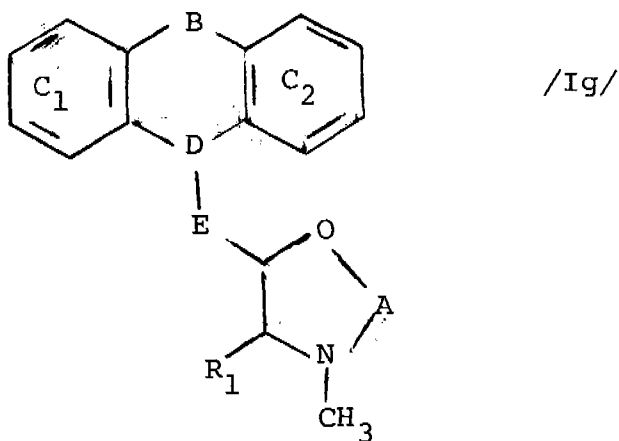
jossa R_9 on vety, C_1 - C_4 alkyyli, aryyli(C_1 - C_4)alkyyli, (C_3 - C_6)syklo-alkyyli(C_1 - C_4)alkyyli, polyhalogeeni(C_2 - C_4)alkyyli tai hydroksi(C_2 - C_4)-alkyyli ja R_1 , A, $\geq D-E$ -, C_1 ja C_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan valmistaa hydraamalla katalyyttisesti kaavan X mukainen morfoliiniyhdiste



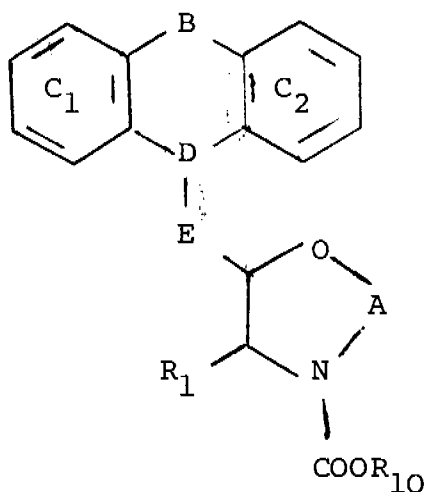
jossa R_1 , A, $\geq D-E$ -, R_9 , C_1 ja C_2 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Katalyyttinen hydraus voidaan suorittaa katalyytin, kuten palladium/hiili-katalyytin läsnäollessa vetykaasukehässä inertissä liuottimessa, kuten alkoholissa (esimerkiksi metanoli, etanoli). Vedyn paine voi olla 1 ilmakehä tai korkeampi, ja lämpötila voi olla huoneen lämpötila tai korkeampi.

(g) Kaavan Ig mukainen morfoliiniyhdiste



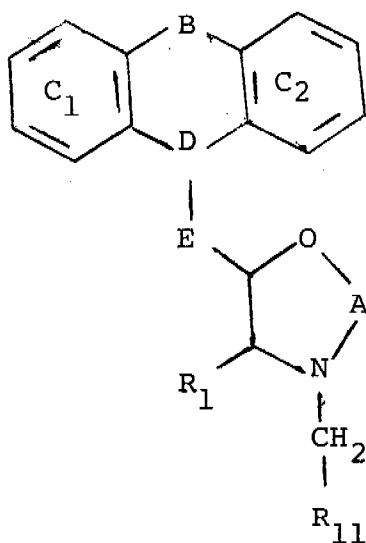
jossa R_1 , A, B, $\geq D-E$ -, C_1 ja C_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan valmistaa pelkistämällä kaavan XI mukainen morfoliiniyhdiste:



/XI/

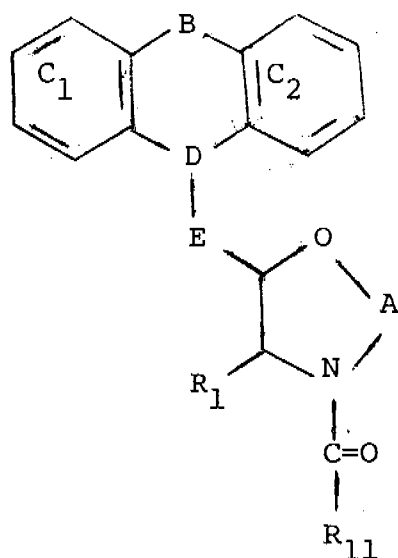
jossa R_{10} on C_1 - C_4 alkyylili tai aryyli ja R_1 , A, B, $\geq$ D-E-, C_1 ja C_2 tarkoittavat samaa kuin edellä. Pelkistäminen voidaan suorittaa oleellisesti samalla tavoin kuin menetelmässä (d).

(h) Kaavan Ih mukainen morfoliiniyhdiste



/Ih/

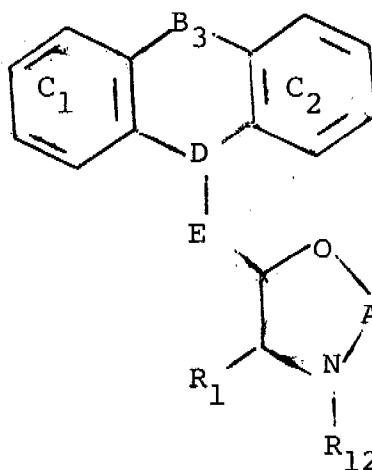
jossa R_{11} on vety, C_1 - C_3 alkyylili, C_2 - C_4 alkenyyli, C_2 - C_4 alkynyyli, $(C_3$ - $C_6)$ sykloalkyyli $(C_1$ - $C_3)$ alkyylili, $(C_3$ - $C_6)$ sykloalkyyli, aryyli $(C_1$ - $C_3)$ -alkyyli, hydroksi $(C_1$ - $C_3)$ alkyylili tai aryyli ja R_1 , A, B, $\geq$ D-E-, C_1 ja C_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan valmistaa pelkistämällä kaavan XII mukainen morfoliiniyhdiste:



/XII/

jossa R_1 , A, B, >D-E- , R_{11} , C_1 ja C_2 tarkoittavat samaa kuin edellä. Pelkistäminen voidaan suorittaa oleellisesti samalla tavoin kuin menetelmässä (d).

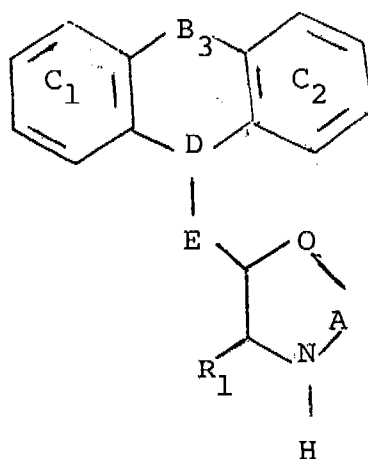
(i) Kaavan Ii mukainen morfoliiniyhdiste



/Ii/

jossa R_{12} on C_1 - C_4 alkyyli, C_3 - C_5 alkenyyli, C_3 - C_5 alkynyyli, aryyli-
 $(C_1$ - $C_4)$ alkyyli, $(C_3$ - $C_6)$ sykloalkyyli $(C_1$ - $C_4)$ alkyyli, polyhalogeeni $(C_2$ -
 $C_4)$ alkyyli tai hydroksi $(C_2$ - $C_4)$ alkyyli, B_3 on $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{CH}-\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{S}-$ tai $-\text{O}-$ ja R_1 , A, >D-E- , C_1 ja C_2

tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan valmistaa kondensoimalla kaavan XIII mukainen morfoliiniyhdiste:



/XIII/

jossa R_1 , A, B_3 , $\geq$ D-E-, C_1 ja C_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, kaavan XIV mukaisen yhdisteen kanssa

Z- R_{12}

/XIV/

jossa Z on tavanomainen lohkeava ryhmä, kuten halogeeni (esimerkiksi kloori, bromi) tai sulfonyylioksi (esimerkiksi metaanisulfonyylioksi, p-tolueenisulfonyylioksi, trikloorimetaanisulfonyylioksi) ja R_{12} tarkoittaa samaa kuin edellä.

Kondensointi voidaan suorittaa inertissä liuottimessa, kuten aromaattisessa hiilivedyissä (esimerkiksi bentseeni, tolueeni, ksyleeni), dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai alkoholissa (esimerkiksi metanoli, etanoli, propanoli) emäksen läsnäollessa. Emäksestä ovat esimerkkejä metallikarbonaatti (esimerkiksi natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti), metallibikarbonaatti (esimerkiksi natriumbikarbonaatti, kaliumbikarbonaatti), metallihydroksidi (esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi), metallihydridi (esimerkiksi natriumhydridi, kaliumhydridi), alkyyliamiini (esimerkiksi trietyyliamiini) tai metallialkoksidi (esimerkiksi natriummetoksidi, natriumetoksidi). Emästä voidaan käyttää stökiometrinen määrä tai enemmän. Kondensointilämpötila voi vaihdella huoneen lämpötilasta refluksointilämpötilaan.

(j) Morfoliiniyhdiste /Ih/ voidaan valmistaa kondensointipelkistämällä vastaava morfoliiniyhdiste /Ie/ kaavan XV mukaisen karbonyyliyhdisteen kanssa



jossa R_{11} tarkoittaa samaa kuin edellä.

Kondensointipelkistys voidaan suorittaa sinänsä tunnetuilla tavoilla. Kondensointipelkistyksessä voidaan käyttää tavanomaista Leuckart-Wallach-reaktiota, jossa käytetään muurahaishappoa /Organic Reactions, Vol. 5, s. 301, John Wiley & Sons, Inc./. Esimerkiksi yhdiste /XV/ lisätään yhdisteen /Ie/ ja muurahaishapon amiiniformaattiseokseen ja saatua seosta kuumennetaan lämpötilassa välillä huoneen lämpötila ja 200°C .

Kondensointipelkistys voidaan suorittaa myös hydraamalla yhdisteen /Ie/ ja yhdisteen /XV/ seos katalyytillä, kuten Raney-nikkelillä, platinaoksidilla tai palladiumilla inertin liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä. Paine voi olla 1 ilmakehä tai korkeampi. Kondensointiainetta, kuten natriumasetaattia voidaan käyttää.

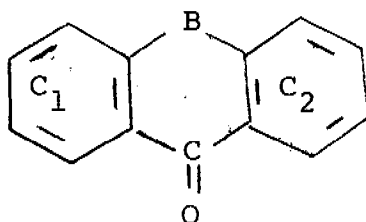
Kondensointipelkistys voidaan edelleen suorittaa käyttämällä natriumalkoholi- tai sinkki-happo- tai alkalimenetelmää. Reaktiossa käyttökelpoisista inerteistä liuottimista ovat esimerkkejä alkoholit (esimerkiksi metanoli, etanoli, isopropanoli), nestemäinen ammoniakki, etikkahappo ja eetterit (esimerkiksi dietyylieetteri, di-isopropyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani).

Kondensointipelkistys voidaan lisäksi suorittaa pelkistämällä yhdisteestä /Ie/ ja yhdisteestä /XV/ valmistettu Schiff'in emäs tai enamiini tavalliseen tapaan. Pelkistäminen voidaan suorittaa samalla tavoin kuin edellä kuvattu hydraus. Pelkistyksessä voidaan käyttää pelkistintä, kuten natriumboorihydridiä, diporaania, litiumalumiinihydridiä, natriumalumiinidietyylidihydridiä, natriumboorisyanohydridiä tai bis(2-metoksietoksi)alumiinihydridiä inertissä liuottimessa, kuten alkoholissa (esimerkiksi metanoli, etanoli, isopropanoli, n-butanoli, t-butanoli), aromaattisessa hiilivedyssä (esimerkiksi bentseeni, tolueni) tai eetterissä (esimerkiksi dietyylieetter, di-isopropyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani). Tässä tapauksessa voi käsitelylämpötila vaihdella -10°C :sta refluksointilämpötilaan asti.

Näin valmistetut morfoliiniyhdisteet /I/ voidaan muuntaa suoloikseen tavalliseen tapaan, ja suolojen muuntaminen takaisin suoloista alku-

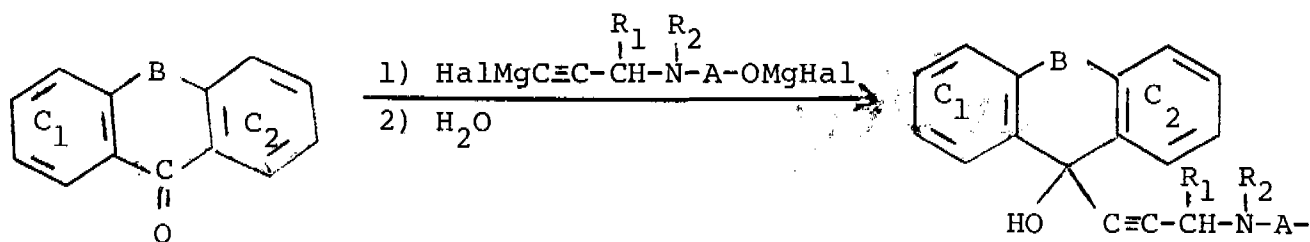
peräisiksi vapaiksi emäksiksi voidaan myös suorittaa tavalliseen tapaan.

Väliuote, trisyklinen allyyliaminoalkoholi /II/ voidaan esimerkiksi valmistaa kaavan /XVI/ mukaisesta trisyklisestä karbonyyliyhdisteestä



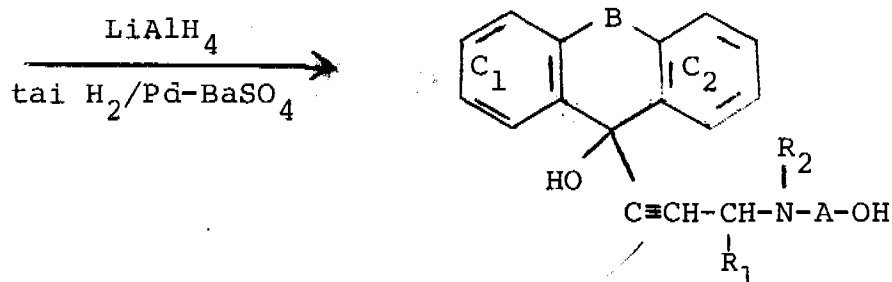
/XVI/

jossa B, C₁ ja C₂ tarkoittavat samaa kuin edellä, seuraavien vaiheiden kautta:



/XVI/

/XVII/



/II/

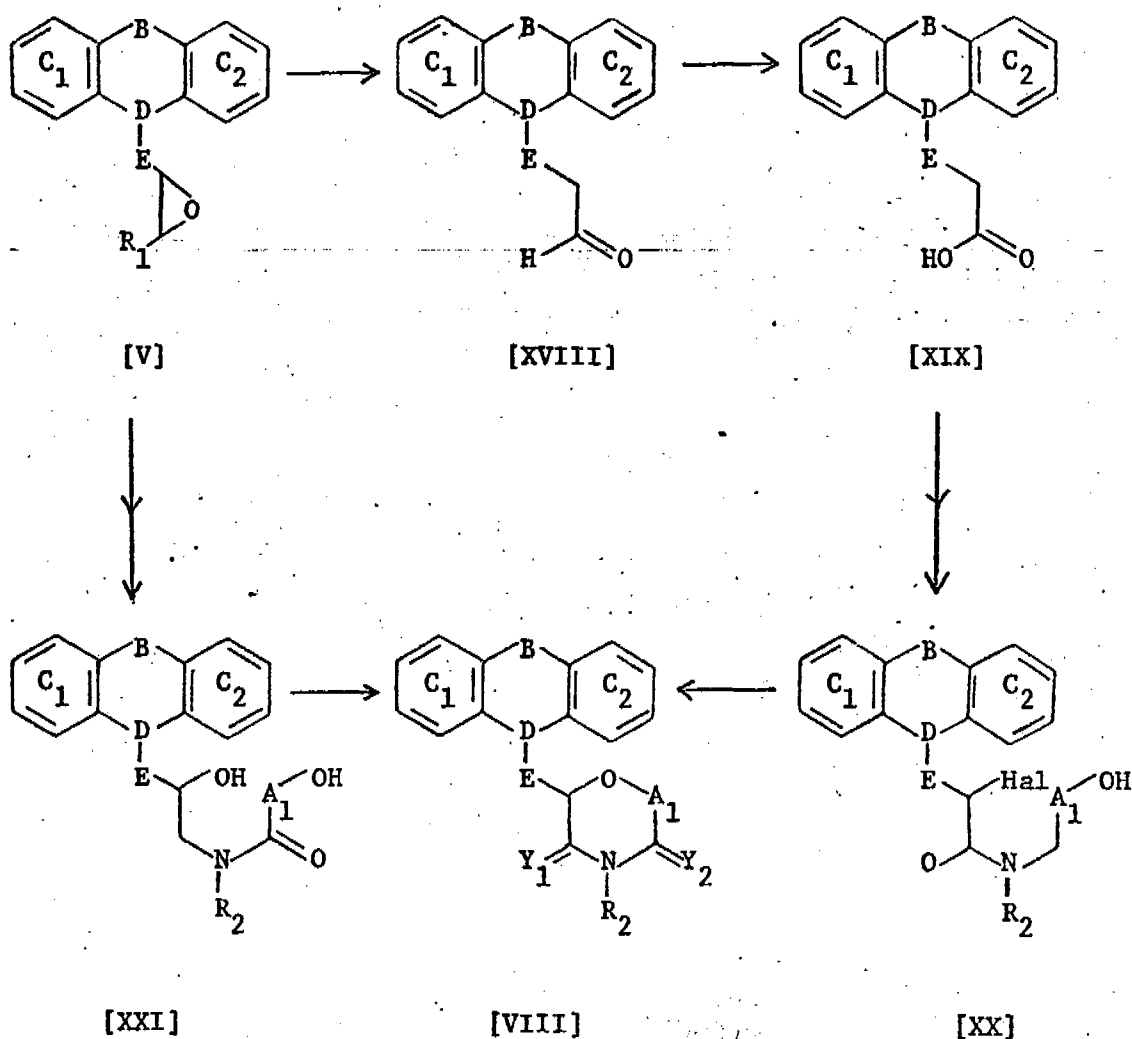
jossa Hal on halogeeni (esimerkiksi kloori, bromi, jodi) ja R₁, R₂, A, B, C₁ ja C₂ tarkoittavat samaa kuin edellä.

Ensimmäinen vaihe on trisyklisen karbonyyliyhdisteen /XVI/ Grignard-reaktio asetyleenisen Grignard-reagenssin kanssa inertissä liuotti-

nessa. Toinen vaihe on saadun trisyklisen propargyyliaminoalkoholin /XVII/ osittainen pelkistäminen metallihydridillä, kuten litiumalumiinihydridillä tai vedyllä metallikatalyytin läsnäollessa, kuten palladiumilla bariumsulfaatilla.

Välituote-epoksidi /V/ voidaan esimerkiksi valmistaa tunnetulla menetelmällä (hollantilainen patenttihakemus 66.05979).

Välituotteena muodostuva laktaami /VIII/ voidaan esimerkiksi valmistaa seuraavien vaiheiden kautta epoksidista /V/, jossa R_1 on vety:



jossa R_1 on vety ja R_2 , A_1 , B, $\geq D-E$ -, C_1 , C_2 , Y_1 , Y_2 ja Hal tarkoittavat samaa kuin edellä.

Laktaami /VIII/, jossa Y_1 on kaksi vetyatomia, ja Y_2 on happiatomi, voidaan esimerkiksi valmistaa epoksidista /V/ amidin /XXI/ kautta. Ensimmäinen vaihe on epoksidin /V/ aminointi, minkä jälkeen saatu aminoalkoholi asyloidaan asylointiaineella. Toinen vaihe on saadun amidin /XXI/ molekyylin sisäinen dehydraus hapon läsnäollessa.

Laktaami /VIII/, jossa Y_1 on happiatomi, ja Y_2 on kaksi vetyatomia, voidaan esimerkiksi valmistaa epoksidista /V/ aldehydin /XVIII/, karboksyylihapon /XIX/ ja amidin /XX/ kautta. Ensimmäinen vaihe on epoksidin /V/ isomerointi hapon, kuten booritrifluoridi-eteraatin läsnäollessa. Toinen vaihe on karboksyylihapon /XIX/ halogenointi, minkä jälkeen saatu halogeenikarboksyylihappo amidoidaan. Kolmas vaihe on halogeeniamidin /XX/ molekyylin sisäinen dehydrohalogenointi emäksen läsnäollessa.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat tarkemmin keksintöä.

Esimerkki 1

Väkevää suolahappoa (7 ml) lisättiin jäissä jäähdyttäen liuokseen, joka sisälsi N-ben tsyyli-N-/3-(10,11-dihydro-5H-dibentso/2,d/-syklohepten-5-yyli)allyyli/-2-etanoliamiinia (498 mg) jääetikassa, ja saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin alipaineessa, minkä jälkeen jäännös neutraloitiin 10-prosenttisella natriumhydroksidin vesiliuoksella ja uutettiin kloroformilla. Kloroformiute kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 5-(4-bentsyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/2,d/syklohepteeniä öljymäisenä aineena. Sp. 209 - 210°C (hajoaa) (oksalaatti).

Esimerkki 2

n-butyylilitiumin liuos n-heksaanissa (1,6 N, 1,6 ml) lisättiin 10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniin (390 mg) vedettömässä tetrahydrofuraanissa huoneen lämpötilassa ja saatua seosta sekoitettiin refluksoiden 40 minuuttia. 2-kloorimetyyli-4-isopropyylimorfoliinin (362 mg) bentseeniliuos lisättiin samalla sekoittaen ja kuumentaan

ja saatua seosta sekoitettiin refluksoiden 4 tuntia, minkä jälkeen lisättiin ylimäärä vettä. Reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetattiute kuivattiin, haihdutettiin ja käsiteltiin kromatograafisesti, jolloin saatiin 5-(4-isopropyyylimorfoliini-2-yyli)-metyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniä öljymäisenä aineena. Sp. 219 - 221°C (hydrokloridi).

Esimerkki 3

Etyyliklooriformaattia (3,6 g) lisättiin 5-(4-bentsyyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniin (3,13 g) vedettömässä bentseenissä huoneen lämpötilassa ja saatua seosta kuumennettiin refluksoiden 5,5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos pestiin natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 5-(4-etoksikarbonyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniä öljymäisenä aineena.

Edellä saatuun 5-(4-etoksikarbonyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniin (2,49 g) etanolissa lisättiin kaliumhydroksidia (3,0 g) vedessä ja saatua seosta kuumennettiin refluksoiden 8 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen etanoli tislattiin pois ja saatuun jäännökseen lisättiin vettä. Saatu seos uutettiin kloroformilla. Kloroformiute kuivattiin, haihdutettiin ja käsiteltiin kromatograafisesti, jolloin saatiin 5-(morfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniä öljymäisenä aineena. Sp. 221 - 224°C (oksalaatti).

Esimerkki 4

5-(4-bentsyyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteenin (1,00 g) isopropanoliliuos lisättiin 10-prosenttiseen palladiumiin hiilellä (265 mg), joka oli esikäsitelty vedyllä suolahapossa, ja saatua seosta sekoitettiin vetykaasun alaisena huoneen lämpötilassa 12 tuntia. Sen jälkeen, kun katalyytti oli poistettu suodattamalla, suodos haihdutettiin. Jäännös neutraloitiin natriumhydroksidin 10-prosenttisellä vesiliuoksella ja uutettiin kloroformilla. Kloroformiute pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 5-(morfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniä öljymäisenä aineena. Sp. 221 - 224°C (oksalaatti).

Esimerkki 5

5-(4-bentsyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-5H-dibentso/a,d/syklohepteenin (0,32 g) etikkahappoliuos lisättiin 10-prosenttiseen palladiumiin hiilellä (90 mg), joka oli esikäsitelty vedyllä suolahapossa, ja saatua seosta sekoitettiin vetykaasun alaisena huoneen lämpötilassa 8 tuntia. Sen jälkeen, kun katalyytti oli poistettu suodattamalla, suodos haihdutettiin. Jäännös neutraloitiin 10-prosenttisella natriumhydroksidin vesiliuoksella ja uutettiin kloroformilla. Kloroformiuute pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 5-(morfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniä öljymäisenä aineena. Sp. 221 - 224°C (oksalaatti).

Esimerkki 6

5-(morfolin-2-yyli)metylideeni-5H-dibentso/a,d/syklohepteenin (0,62 g) metanoliliuos lisättiin 5-prosenttiseen palladiumiin hiilellä (400 mg), joka oli esikäsitelty vedyllä metanolissa, ja saatua seosta sekoitettiin vetykaasun alaisena huoneen lämpötilassa 20 tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 5-(morfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro/a,d/syklohepteeniä öljymäisenä aineen. Sp. 221 - 224°C (oksalaatti).

Esimerkki 7

Litiumalumiinihydridin (155 mg) liuokseen vedettömässä eetterissä lisättiin jäissä jäähdyttäen liuos, joka sisälsi 5-(4-etoksikarbonyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniä (600 mg) vedettömässä eetterissä, ja saatua seosta sekoitettiin jäissä jäähdyttäen 1 tunti ja refluksoiden 2,5 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, sekoitettiin 10-prosenttisen natriumhydroksidin vesiliuoksen kanssa ja uutettiin eetterillä. Eetteriuute kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 5-(4-metyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-bentso/a,d/syklohepteeniä öljymäisenä aineena. Sp. 243 - 244°C (hajoaa) (oksalaatti).

Esimerkki 8

Litiumalumiinihydridin (100 mg) liuokseen vedettömässä eetterissä lisättiin jäissä jäähdyttään liuos, joka sisälsi 5-(4-asetyyli-morfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniä (350 mg) vedettömässä eetterissä, ja saatua seosta sekoitettiin refluksoiden 3 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, sekoitettiin 10-prosenttisen natriumhydroksidin vesiliuoksen kanssa ja uutettiin eetterillä. Eetteriuute kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 5-(4-etyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniä öljymäisenä aineena. Sp. 224 - 225°C (oksalaatti).

Esimerkki 9

5-(morfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniin (300 mg) etanolissa lisättiin huoneen lämpötilassa propargyylibromidia (2,0 g) ja kaliumhydroksidia (570 mg) vedessä ja saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti. Etanoli tislattiin pois, minkä jälkeen jäännökseen lisättiin vettä ja saatu seos uutettiin kloroformilla. Kloroformiuute kuivattiin, haihdutettiin ja käsiteltiin kromatograafisesti, jolloin saatiin 5-(4-propargyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniä kiteisenä aineena. Sp. 124 - 125°C.

Esimerkki 10

5-(morfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniin (0,69 g) vedettömässä tetrahydrofuraanissa lisättiin huoneen lämpötilassa natriumamidia (0,20 g) ja saatua seosta kuumennettiin refluksoiden 1 1/2 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seokseen lisättiin jäissä jäähdyttään 2,2,2-trifluorietyylitrikloorimetyyli-sulfonaattia (0,666 g) vedettömässä tetrahydrofuraanissa ja sen jälkeen seosta kuumennettiin refluksoiden 11,5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin vettä (0,2 g) ja epäorgaaniset ainekset poistettiin suodattamalla. Suodos haihdutettiin ja käsiteltiin kromatograafisesti, jolloin saatiin 5-/4-(2,2,2-trifluorietyyli)morfolin-2-yyli/metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniä öljymäisenä aineena. Sp. 174 - 177°C (hydrokloridi).

Esimerkki 11

Seosta, joka sisälsi 5-(morfolin-2-yyli)metylideeni-5H-dibentso/a,d/-syklohepteeniä (0,35 g), 90-prosenttista muurahaishappoa (0,7 g) ja 37-prosenttista formaliinia (0,65 ml), sekoitettiin 6,5 tuntia 95 - 100°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin 4N suolahappoa ja saatu seos haihdutettiin kuiviin alipaineessa, neutraloitiin ammoniakivedellä ja uutettiin bentseenillä. Bentseeniuute pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 5-(4-metyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniä öljymäisenä aineena. Sp. 237 - 238°C (hajoaa) (oksalaatti).

Esimerkki 12

Suspensioon, joka sisälsi litiumalumiinihydridiä (0,05 g) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (7 ml) lisättiin jäissä jäähdyttäen liuos, joka sisälsi 5-(4-bentsyyli-5-oksomorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniä (0,55 g) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (15 ml), ja saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti ja refluksoitiin sekoittaen 7 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, sekoitettiin veden kanssa ja uutettiin eetterillä. Eetteriuute kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 5-(4-bentsyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniä öljymäisenä aineena. Sp. 209 - 210°C (hajoaa) (oksalaatti).

Esimerkki 13

Seosta, joka sisälsi 5-(2,3-epoksipropylideeni)-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniä (0,65 g), 2-aminoetyylivetysulfaattia (2,5 g) ja natriumhydroksidia (1,6 g) vedessä (8 ml), sekoitettiin etanolissa (11 ml) refluksoiden 15 tunnin ajan. Reaktioseos väkevöitiin ja uutettiin kloroformilla. Kloroformiuute pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 5-(morfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeniä öljymäisenä aineena. Sp. 221 - 224°C (oksalaatti).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin yhdellä tai useammalla edellä kuvatulla menetelmällä:

5-(morfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni, sp. 221 - 224°C (oksalaatti);

5-(morfolin-2-yyli)metyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni, sp. 205 - 207°C (hydrokloridi);

5-(4-metyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni, sp. 243 - 244°C (hajoaa) (oksalaatti);

5-(4-metyylimorfolin-2-yyli)metyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni, sp. 188 - 189,5°C (hydrokloridi);

5-(4-bentsyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni, sp. 209 - 210°C (hajoaa) (oksalaatti);

5-(4-bentsyylimorfolin-2-yyli)metyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni, sp. 128 - 131°C (hydrokloridi);

5-(4-etyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni, sp. 224 - 225°C (hajoaa) (oksalaatti);

5-(4-syklopropyylimetyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni, sp. 195 - 198°C (hydrokloridi);

5-(4-isopropyylimorfolin-2-yyli)metyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni, sp. 219 - 221°C (hydrokloridi);

5-(4-allyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni, sp. 212 - 213°C (hajoaa) (oksalaatti);

5-(4-propargyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni, sp. 124 - 125°C;

5-/4-(2-hydroksietyyli)morfolin-2-yyli/metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni, sp. 210 - 212°C (hydrokloridi);

5-/4-(2,2,2-trifluorietyyli)morfolin-2-yyli/metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni, sp. 174 - 177°C (hydrokloridi);

5-(morfolin-2-yyli)metylideeni-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni, sp. 224 - 226°C (hajoaa) (oksalaatti);

5-(morfolin-2-yyli)metyyli-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni, sp.
198,5 - 200°C (oksalaatti);

5-(4-metyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni,
sp. 237 - 238°C (hajoaa) (oksalaatti);

5-(4-bentsyylimorfolin-2-yyli)metyyli-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni,
IR (neat): 3060, 3030, 1595, 1492, 1480, 1350, 1065, 1035, 850, 800,
765 ja 700 cm^{-1} ;

5-(4-isopropyylimorfolin-2-yyli)metyyli-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni,
sp. 166 - 169°C (hydrokloridi);

5-(4-propargyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-5H-dibentso/a,d/syklo-
hepteeni, sp. 146 - 150°C (hydrokloridi);

6-(morfolin-2-yyli)metylideeni-1,1a,6,10b-tetrahydrodibentso/a,e/-
syklopropa/c/syklohepteeni, sp. 163 - 165°C (hydrokloridi);

6-(4-metyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-1,1a,6,10b-tetrahydrodi-
bentso/a,e/syklopropa/c/syklohepteeni, sp. 235 - 236°C (hajoaa)
(oksalaatti);

6-(4-bentsyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-1,1a,6,10b-tetrahydrodi-
bentso/a,e/syklopropa/c/syklohepteeni, sp. 151 - 154°C (hydrokloridi);

6-(4-isopropyylimorfolin-2-yyli)metyyli-1,1a,6,10b-tetrahydrodi-
bentso/a,e/syklopropa/c/syklohepteeni, sp. 162 - 165°C (hydrokloridi);

1,1-dikloori-6-(4-bentsyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-1,1a,6,10b-
tetrahydrodibentso/a,e/syklopropa/c/syklohepteeni, IR (neat):
3060, 3020, 1650, 1600, 1570, 1490, 1455, 1100, 1065, 1020 ja 745 cm^{-1} .

11-(morfolin-2-yyli)metylideeni-6,11-dihydrodibentso/b,e/oksepiini,
sp. 207 - 210°C (oksalaatti);

11-(4-metyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-6,11-dihydrodibentso/b,e/-
oksepiini, sp. 120 - 121°C (oksalaatti);

11-(4-bentsyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-6,11-dihydrodibentso/b,e/-
oksepiini, sp. 193 - 155°C (hajoaa) (oksalaatti);

11-(4-metyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-6,11-dihydrodibentso/b,e/-tiepiini, sp. 122 - 123^oC (oksalaatti);

9-(morfolin-2-yyli)metyyliksanteeni, sp. 200 - 201^oC (oksalaatti);

9-(4-bentsyylimorfolin-2-yyli)metyyliksanteeni, IR (neat): 3060, 3020, 1605, 1585, 1485, 1465, 1115 ja 765 cm⁻¹;

2-kloori-9-(4-metyylimorfolin-2-yyli)metylideenitioksanteeni, IR (neat): 3050, 3000, 2780, 1620, 1580, 1555, 1540, 1450, 1105, 1095, 1065 ja 750 cm⁻¹;

9-(4-isopropyylimorfolin-2-yyli)metyylitioksanteeni, sp. 225 - 225,5^oC (hydrokloridi);

5-(heksahydro-4-metyyli-1,4-oksatsepin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni, sp. 188 - 190^oC (oksalaatti);

6-(4-bentsyylimorfolin-2-yyli)metyyli-1,1a,6,10b-tetrahydrodibentso/a,e/syklopropa/c/syklohepteeni, sp. 123 - 125^oC;

6-(morfolin-2-yyli)metyyli-1,1a,6,10b-tetrahydrodibentso/a,e/syklopropa/c/syklohepteeni, sp. 203 - 205^oC (oksalaatti), jne.

Seuraavassa on annettu esimerkkejä muista tyypillisistä trisyklisistä morfoliini johdannaisista, joita voidaan valmistaa keksinnön avulla:

5-(4-isopropyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni;

5-(4-metyylimorfolin-2-yyli)metyyli-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni;

6-(morfolin-2-yyli)metyyli-1,1a,6,10b-tetrahydrodibentso/a,e/syklopropa/c/syklohepteeni;

6-(4-metyylimorfolin-2-yyli)metyyli-1,1a,6,10b-tetrahydrodibentso/a,e/syklopropa/c/syklohepteeni;

11-(morfolin-2-yyli)metyyli-6,11-dihydrodibentso/b,e/oksepiini;

11-(4-metyylimorfolin-2-yyli)metyyli-6,11-dihydrodibentso/b,e/oksepiini;

11-(morfolin-2-yyli)metylideeni-6,11-dihydrodibentso/b,e/tiepiini;

11-(morfolin-2-yyli)metyyli-6,11-dihydrodibentso/b,e/tiepiini;

11-(4-metyylimorfolin-2-yyli)metyyli-6,11-dihydrodibentso/b,e/tiepiini;

9-(morfolin-2-yyli)metylideeniksanteeni;

9-(morfolin-2-yyli)metylideenitioksanteeni;

5-(3-metyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni;

5-(5-metyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni;

5-(6-metyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni;

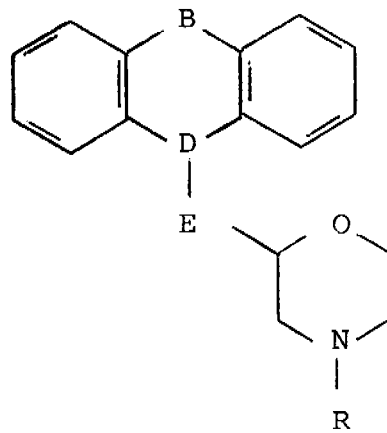
5-/4-(3,3-dimetyyliallyyli)morfolin-2-yyli/metylideeni-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni;

1,1-dikloori-6-(morfolin-2-yyli)metylideeni-1,1a,6,10b-tetrahydrodibentso/a,e/syklopropa/c/syklohepteeni;

1,1-dikloori-6-(4-metyylimorfolin-2-yyli)metylideeni-1,1a,6,10b-tetrahydrodibentso/a,e/syklopropa/c/syklohepteeni, jne.

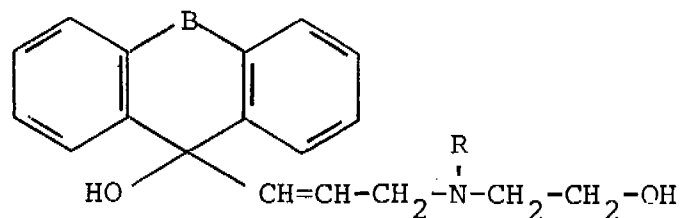
Patenttivaatimus

Menetelmä keskushermostoon vaikuttavien morfoliinoyhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on

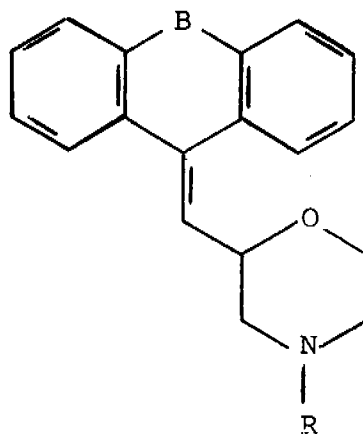


jossa kaavassa R on vety, C₁-C₄ alkyyli, C₃-C₅ alkenyyli, C₃-C₅ alkynyyli, aryyli(C₁-C₄)alkyyli, (C₃-C₆)sykloalkyyli(C₁-C₄)alkyyli tai polyhalogeeni(C₂-C₄)alkyyli, B on -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH-CH-, -CH-CH-, -CH₂-O- tai -CH₂-S- ja $\geq D-E$ on $\geq CH-CH_2-$ tai $\geq CH_2-CH_2-$ ja niiden toksittomien suolojen valmistamiseksi, t u n - n e t t u siitä, että

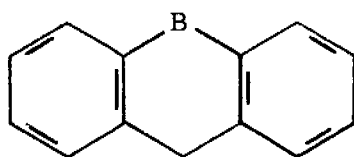
(a) allyyliaminoalkoholissa, jonka kaava on



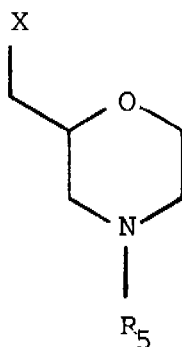
jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, suoritetaan happo-katalysoitu toisiintuminen ja sen jälkeen syklisoidaan molekyylin sisäisesti yhdisteeksi, jonka kaava on



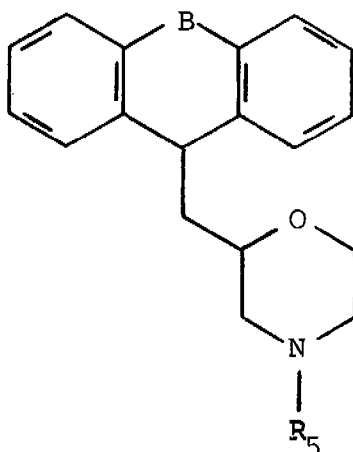
jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä;
 (b) trisyklinen yhdiste, jonka kaava on



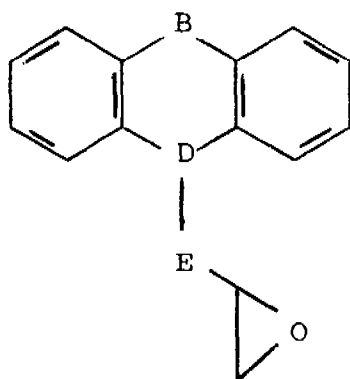
jossa B tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan morfo-
 liinometyyliyhdisteen kanssa, jonka kaava on



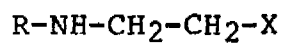
jossa X on tavanomainen lohkeava ryhmä ja R₅ on C₁-C₄ alkyyli,
 C₃-C₅ alkenyyli, C₃-C₅ alkynyyli, aryyli(C₁-C₄)alkyyli tai
 (C₃-C₆)sykloalkyyli(C₁-C₄)alkyyli, yhdisteeksi, jonka kaava on



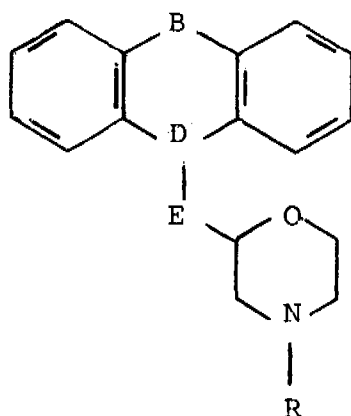
jossa R ja B tarkoittavat samaa kuin edellä;
 (c) epoksidi, jonka kaava on



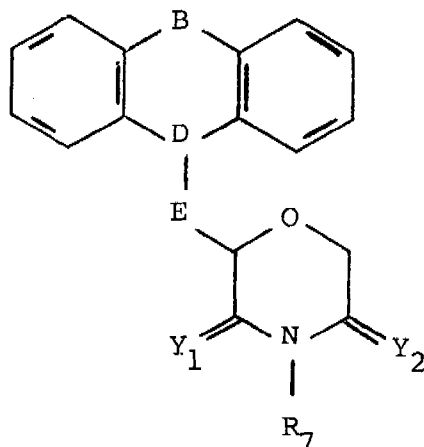
jossa B ja $\geq$ D-E- tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on



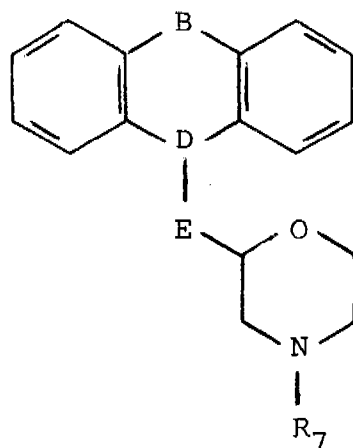
jossa R ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, yhdisteeksi, jonka kaava on



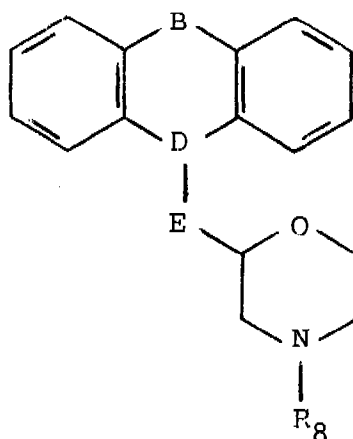
jossa R, B ja $\geq$ D-E- tarkoittavat samaa kuin edellä;
(d) pelkistetään laktaami, jonka kaava on



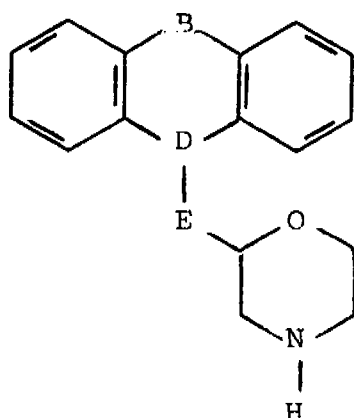
jossa R_7 on vety, C_1 - C_4 alkyyli, C_3 - C_5 alkenyyli, C_3 - C_5 alkynyyli, aryyli(C_1 - C_4)alkyyli tai (C_3 - C_6)sykloalkyyli(C_1 - C_4)alkyyli, Y_1 tarkoittaa happiatomia tai kahta vetyatomia ja Y_2 tarkoittaa happiatomia kun Y_1 tarkoittaa kahta vetyatomia, tai Y_1 tarkoittaa kahta vetyatomia kun Y_1 on happi, ja B ja $\geq D-E$ tarkoittavat samaa kuin edellä, yhdisteeksi, jonka kaava on



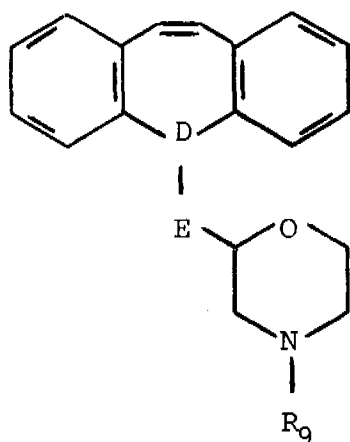
jossa R_7 , B ja $\geq D-E$, tarkoittavat samaa kuin edellä;
(e) morfoliiniyhdisteessä, jonka kaava on



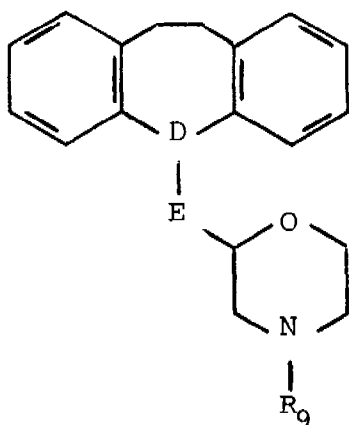
jossa R_8 on C_1 - C_4 alkyyli tai aryyli(C_1 - C_4)alkyyli, ja B ja $\geq D-E$ tarkoittavat samaa kuin edellä, substituoidaan R_8 vedyllä, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



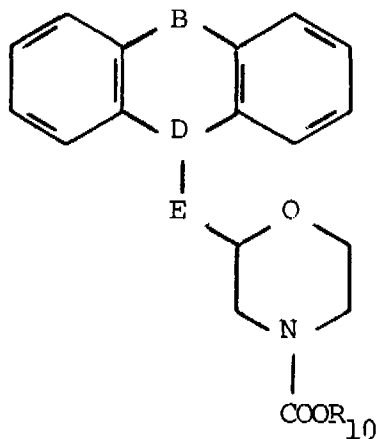
jossa B ja $\geq D-E$ - tarkoittavat samaa kuin edellä;
 (f) morfoliiniyhdiste, jonka kaava on



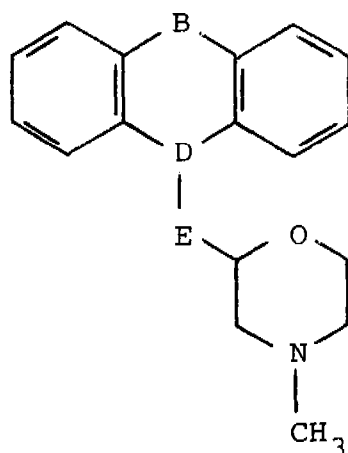
jossa R_9 on vety C_1-C_4 alkyyli, aryyli(C_1-C_4)alkyyli, (C_3-C_6)syklo-
 alkyyli(C_1-C_4)alkyyli tai polyhalogeeni(C_2-C_4)alkyyli ja $\geq D-E$ -
 tarkoittaa samaa kuin edellä, hydrataan katalyyttisesti yhdisteek-
 si, jonka kaava on



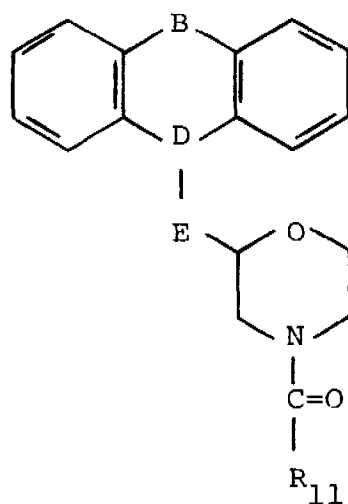
jossa $\geq D-E$ - ja R_9 tarkoittavat samaa kuin edellä;
 (g) morfoliiniyhdiste, jonka kaava on



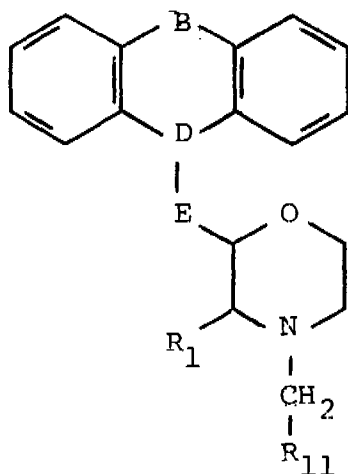
jossa R₁₀ on C₁-C₄ alkyyli tai aryyli, ja B ja $\geq$ D-E- tarkoittavat samaa kuin edellä, pelkistetään yhdisteeksi, jonka kaava on



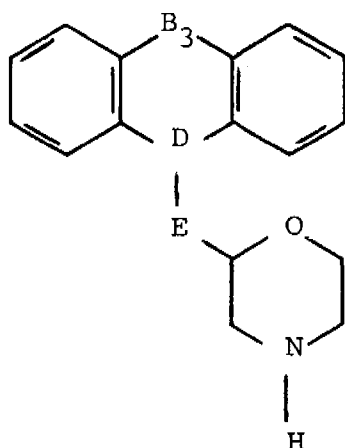
jossa B ja $\geq$ D-E- tarkoittavat samaa kuin edellä;
(h) morfoliiniyhdiste, jonka kaava on



jossa R₁₁ on vety, C₁-C₃ alkyyli, C₂-C₄ alkenyyli, C₂-C₄ alkynyyli, (C₃-C₆)sykloalkyyli (C₁-C₃)alkyyli, (C₃-C₆)sykloalkyyli, aryyli (C₁-C₃)alkyyli tai aryyli, ja B ja $\geq$ D-E- tarkoittavat samaa kuin edellä, pelkistetään yhdisteeksi, jonka kaava on



jossa B, $\geq$ D-E- ja R₁₁ tarkoittavat samaa kuin edellä;
 (i) kondensoidaan morfoliiniyhdiste, jonka kaava on

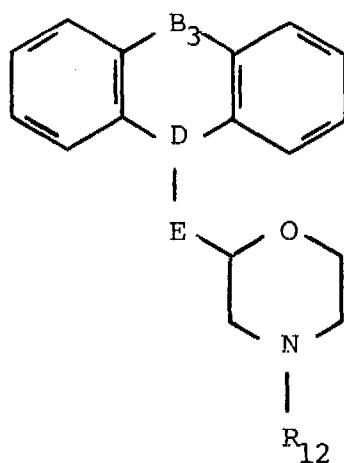


jossa B₃ on -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, $\begin{smallmatrix} -CH-CH- \\ | \\ CH_2 \end{smallmatrix}$ -, -CH₂-O- tai -CH₂-S-

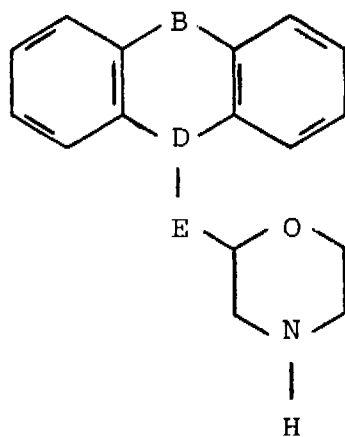
ja $\geq$ D-E- tarkoittaa samaa kuin edellä, yhdisteen kanssa, jonka kaava on

Z-R₁₂

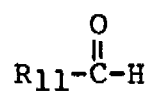
jossa Z on tavanomainen lohkeava ryhmä, ja R₁₂ on C₁-C₄ alkyyli, C₃-C₅ alkenyyli, C₃-C₅ alkynyyli, aryyli(C₁-C₄)alkyyli, (C₃-C₆)-sykloalkyyli(C₁-C₄)alkyyli tai polyhalogeeni(C₂-C₄)alkyyli yhdisteeksi, jonka kaava on



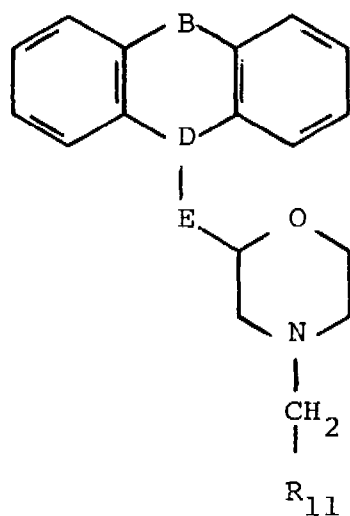
jossa R₁₂, B₃ ja $\geq$ D-E- tarkoittavat samaa kuin edellä; tai
 (j) morfoliiniyhdiste, jonka kaava on



jossa B ja $\geq$ D-E- tarkoittavat samaa kuin edellä, ja karbonyyliyhdiste, jonka kaava on



jossa R_{11} tarkoittaa samaa kuin edellä, kondensointipelkistetään yhdisteeksi, jonka kaava on



jossa R_{11} , B ja $\geq$ D-E- tarkoittavat samaa kuin edellä.