



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8701938**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Derivaten van 2,3,4,5,6,7-hexahydro 2,7-methano 1,5-benzoxazonine (resp. 1,4-benzoxazonine), werkwijze ter bereiding ervan en medicijnen, die deze verbinding bevatten.**
- ⑤1 Int.Cl⁴.: C07D 491/08, A61K 31/55.
- ⑦1 Aanvrager: Dr. Madaus GmbH & Co. te Keulen, Bondsrepubliek Duitsland.
- ⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 8701938.
- ②2 Ingediend 18 augustus 1987.
- ③2 Voorrang vanaf 8 september 1986.
- ③3 Land van voorrang: Bondsrepubliek Duitsland (DE).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: P 3630539 .
- ⑥2 - -

- ④3 Ter inzage gelegd 5 april 1988.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Derivaten van 2,3,4,5,6,7-hexahydro 2,7-methano 1,5-benzoxazonine (resp. 1,4-benzoxazonine), werkwijze terbereiding ervan en medicijnen, die deze verbinding bevatten.

Onderwerp van de uitvinding zijn 2,3,4,5,6,7-hexahydro 2,7-methano 1,5-benzoxazonine resp. -1,4-benzoxazonine verbindingen, werkwijzen ter bereiding ervan en medicijnen, die deze verbindingen bevatten.

5 In de laatste jaren zijn talrijke verbindingen gesynthetiseerd met het doel werkzame analgetica te ontwikkelen, die niet de nevenwerkingen van de bekende analgetica hebben. In dit verband zijn in het bijzonder verbindingen met morfine-achtige structuur evenals salicylzuurderivaten te noemen.

10 Verbindingen met morfineachtige structuur (bijvoorbeeld gesubstitueerde pyridinecarbonzuurderivaten) zijn verslavend (zie A.M. Washton, R.B. Resnick, R.A. Rawson, 1979, Proceedings of the 41st Annual Scientific Meeting of the Comitee on Problems of Drug Dependence, NIDA Res. Monogr. GPO, in Press.

15 D.R. Jasinski, W.R. Martin, R. Hoeldtke, Clin. Pharmacol. Ther. 11, 385-403 (1979), D.R. Jasinski, W.R. Martin, R. Hoeldtke, Clin. Pharmacol. Ther. 12, 613-649 (1971). Maar ook synthetisch bereide en ten dele structureel van morfine duidelijk verschillende analgetica bezitten min of meer deze eigenschappen.

Salicylzuurderivaten worden slecht verdragen door de maag en de darmen en leiden bij langer durende toepassing tot nierbeschadiging (Arrigoni-Martelli E., 1977, Inflammation and Antiinflammatories, New York, Spectrum, 343 pp; P.L. Boardman and E.D. Hart, Clinical measurement of the antiinflammatory effects of salicylates in rheumatoid arthritis Br. Med. J. 1967a, 4, 264 - 268; H.E. Paulus and M.W. Whitehouse, Nonsteroid anti-inflammatory agents, Ann. Rev. Pharmacol. 1973, 13, 107 - 125).

In het EP-A-80302724.2 worden verbindingen met CNS-werkzaamheid van de algemene formule 2 beschreven.

Het DE-OS 24 22 309 betreft 2,3,4,5,6,7-hexahydro 1,6-methano 1H-4-benzazoninederivaten, die analgetica, hoestmiddelen en kalmeringsmiddelen vormen. Beide verbindingssklassen lijken echter slechts in de verte structureel op de verbindingen volgens de uitvinding.

Verrassenderwijze werd nu gevonden, dat verbindingen van de algemene formule 1 sterk werkzame analgetica met geringe nevenwerkingen en ontbrekende verslaving voorstellen. In de algemene formule zijn

$R_1 = H, C_{1-4}$ alkyl of

R_1 kan samen met R_5 of R_5 , een verdere 5-, 6- of 7-ring vormen en voor $-(CH_2)_n-$ of $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_o$ staan, waarbij $n = 2, 3$ of 4 en m en $o = 0, 1, 2$ of 3 zijn en waarbij $m + o = 1, 2$ of 3 ;

Z is O, S, SO_2 of NR_{10} , waarbij $R_{10} = H, C_{1-4}$ alkyl of C_{2-5} acyl,

R_2 of $R_2, = H$ of C_{1-4} alkyl, waarbij tenminste een rest H voorstelt,

R_3 of $R_3, = H, C_{1-4}$ alkyl of fenyl, waarbij tenminste één rest H voorstelt,

$R_4 = H, C_{1-2}$ alkoxy, halogeen (chloor, broom), C_{1-4} alkyl of hydroxy, waarbij de substituent zich op de ortho- of para-plaats ten opzichte van de zuurstof kan bevinden,

R_5 of $R_5, = H$ of C_{1-4} alkyl; zij kunnen ook zoals bij R_1 beschreven benut worden voor ringvorming volgens R_1 ,

$R_6 = H$ of C_{1-4} -alkyl en

$X = NR_7$ en $Y = CH_2$ of $X = CH_2$ en $Y = NR_7$, waarbij $R_7 = H$ of

C₁₋₄ alkyl.

De C₁₋₄ alkylgroepen resp. C₂₋₅ acylgroepen kunnen in het kader van de uitvinding recht of vertakt zijn. Voorkeurs C₁₋₄ alkylresten zijn methyl, ethyl en isopropyl, in het bijzonder methyl.

Wanneer R₁ samen met R₅ of R₅, een ring vormt, bestaat deze bij voorkeur voor -(CH₂)_n-, waarbij n in het bijzonder bij voorkeur 3 voorstelt.

Verbindingen van de algemene formule I vormen gemakkelijk fysiologisch goed verdraagbare zouten. Dergelijke zouten worden bijvoorbeeld met anorganische zuren gevormd, zoals zoutzuur, broomwaterstofzuur en zwavelzuur evenals met organische zuren zoals azijnzuur, wijnsteen zuur, dibenzoylwijnsteen zuur, citroenzuur, appelzuur en fumaarzuur.

Verbindingen van de algemene formule I zijn meestal aanwezig als racematen, kunnen echter in de optische antipoden gescheiden en als zuiver optische antipode toegepast worden.

Verbindingen van de algemene formule I of derivaten ervan zijn tot nog toe in de literatuur niet beschreven. Het gaat dus om een nieuw soortig structuurtype met ongewoon gunstige farmakologische eigenschappen.

Onder de verbindingen van de algemene formule I bezitten de regio-isomeren met de stikstof op de 5-plaats een sterkere werkzaamheid. Bijzonder werkzame stoffen van deze ondergroep kunnen voorgesteld worden door de algemene formule I, waarin

R₁ = H of C₁₋₄ alkyl,
R₂ of R₂' = H of C₁₋₄ alkyl, waarbij tenminste één rest H voorstelt,
R₃ of R₃' = H, C₁₋₄ alkyl of fenyl, waarbij tenminste één rest H voorstelt.

Voorbeelden van deze ondergroepen zijn 2,3,4,5,6,7-hexahydro 2-methyl 2,7-methano 1,5-benzoxazonin (IA; R₁, R₂, R₂', R₃, R₃' = H) en 2,3,4,5,6,7-hexahydro 2,6-dimethyl 2,7-methano 1,5-benzoxazonine (IA; R₂ = CH₃, R₁, R₂', R₃, R₃' = H).

Onder de verbindingen van de algemene formule I, die een extra ring hebben tussen R₁ en R₅ of R₁ en R₅, is de

ondergroep van de algemene formule 1b van bijzonder belang. In deze formule zijn

5 R_2 of R_2' = H of C_{1-4} alkyl, waarbij tenminste één rest H voorstelt,
 R_4 = H, C_{1-2} alkoxy, halogeen (chloor, broom), C_{1-4} alkyl of
hydroxy, waarbij de substituent zich op ortho- of paraplaats
ten opzichte van de zuurstof kan bevinden,
 R_5 = H of C_{1-4} alkyl, en
 R_6 = H of C_{1-4} alkyl. Als voorbeeld kan genoemd worden
B/C-trans 1,2,3,4,4a,9a-hexahydro 4-methyl 4a,9-(3-azabutano)-
10 xantheen (IB; R_6 = CH_3 , R_2 , R_2' , R_4 , R_5 = H.

Van bijzondere betekenis voor de werkzaamheid
van de verbindingen van de algemene formule 1 is de ruimtelijke
ordening van een hexahydroazepinering tegen de zijkant van een
dihydrobenzopyranringsysteem. De bijzondere positie ten opzichte
15 van elkaar van deze ringsystemen is ook verantwoordelijk voor de
sterke werkzaamheid van de verbindingen van de formule 1 a en 1b.

De verbindingen van de algemene formule 1,
waarin R_7 = H kunnen worden bereid uitgaande van de overeenkomstige
lactamen waarvoor in de algemene formule 1 $X = NH$ en $Y = C=O$ of
20 $X = C=O$ en $Y = NH$ is, terwijl de andere substituenten dezelfde
betekenissen hebben. Uit de aldus gedefinieerde lactamen kunnen
door reductie de verbindingen van de algemene formule 1, waarin
 R_7 = H is, worden verkregen. Ter reductie van de lactamen kunnen
complexe hydriden, boran, katalytische hydrogenering en andere
25 werkwijzen benut worden. Bijzonder gunstig is de toepassing van
 $LiAlH_4$ als reductiemiddel in inerte oplosmiddelen, zoals
bijvoorbeeld diethylether, dioxan of tetrahydrofuran. Bij lactamen
en dergelijke met tragere reactie, die met het $AlCl_3$ complexen
kunnen vormen, is de toevoeging van een aktivator, bijvoorbeeld
30 $AlCl_3$ bij het begin van de reductie gunstig gebleken.

Verbindingen van de algemene formule 1 waarin R_7 =
 C_{1-4} alkyl kunnen in het geval van de methylverbinding bij
voorkeur door N-methylering met behulp van de Leuckart-Wallach-
reactie (mierenzuur/formaldehyde of andere aldehyden) of
35 heel in het algemeen met een alkyleringsmiddel RX_1 in tegen-

woordigheid van een base worden bereid. R is in dit geval C_{1-4} alkyl en X_1 een halogeen, een sulfonaat of een andere goede afgangsgroep. Verder kan de alkylering door N-acylering en aansluitende reductie bijvoorbeeld met $LiAlH_4$ bereikt worden.

5 De tot nog toe onbekende lactamen van de algemene formule 1 met $X = NH$ en $Y = C=O$ of $X = C = O$ en $Y = NH$ worden met voordeel bereid uit de ketonen van de algemene formule 4, waarin $R_1, R_2, R_2', R_3, R_3', R_4, R_5, R_5'$ en R_6 de eerder voor formule 1 gegeven betekenissen hebben.

10 Voor de omzetting van de ketonen van de algemene formule 4 in lactamen van de algemene formule 1 met $X = NH$ en $Y = C=O$ of $X = C=O$ en $Y = NH$ zijn vooral de omlegging volgens Schmidt met stikstofwaterstofzuur geschikt, evenals de omzetting in het oxim en aansluitend omlegging volgens Beckmann.

15 In het tweede geval wordt volgens de standaard-werkwijze van de organische¹chemie eerst het oxim bereid dat ontstaat als syn/anti-mengsel. Enkele oximen zijn reeds voor andere doeleinden uit verbindingen van de algemene formule 4 bereid (R. Kuhn en D. Weiser, Chem. Ber. 88, 1601 (1955),
20 evenals Europ. octrooiaanvraag 80302724.2, 8.8.80, Glaxo Group Ltd). Het mengsel van het syn- en anti-oxim kan met behulp van de omlegging volgens Beckmann in het lactam worden omgezet. Als katalysatoren zijn hiervoor bijvoorbeeld geschikt PCl_5 , geconcentreerd H_2SO_4 , mierenzuur, $P(C_6H_5)_3/CCl_4$ en andere reagentia
25 (zie C.G. Mc Carty in S. Patai "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond", S. 405 - 439, Interscience, New York, 1970).

Bij de omlegging volgens Schmidt lukte het volgens een eentrapswerkwijze het cyclische keton van de algemene formule 4
30 in een lactam van de algemene formule 1 om te zetten, waarin $X = NH$, $Y = C=O$ resp. $X = C=O$ en $Y = NH$. Hiervoor past men stikstofwaterstofzuur toe, dat met zuur wordt vrijgemaakt uit natriumazide. Verder kan als katalysator voor de reactie geconcentreerd zwavelzuur, geconcentreerd zoutzuur, Lewis-zuren
35 en andere verbindingen worden toegepast (zie A.L.J. Beckwith in J. Jabicki "The Chemistry of the Amides", S. 137 - 145,

Interscience, New York, 1970). Bij voorkeur wordt de reactie uitgevoerd met natriumazide in ijsazijn onder invloed van geconcentreerd zwavelzuur.

5 Wanneer $R_2, R_2' = H$ is, ontstaan bij de omlegging volgens Beckmann evenals bij de Schmidt reactie twee regioisomeren van het lactam met $X = NH$ en $Y = C=O$ evenals $X = C=O$ en $Y = NH$ in de algemene formule 1. Een scheiding van de isomeren gelukt door kristallisatie, kolomchromatografie, HPLC en andere scheidings-
10 werkwijzen. De plaatsisomeren kunnen op deze wijze zuiver worden verkregen. Anderzijds kan men het mengsel van de plaatsisomere lactamen direct onderwerpen aan een reductie tot de aminen van de algemene formule 1 met $R_7 = H$. Ook als amines kan men een scheiding van de beide plaatsisomeren van de algemene
15 formule 1 waarin $X = NH, Y = CH_2$ en $X = CH_2, Y = NH$ verkrijgen. Hiertoe zijn gefractioneerde kristallisatie of neerslaan, kolomchromatografie, HPLC en dergelijke werkwijzen mogelijk. Wanneer $R_2 = \text{alkyl}$ is, ontstaan slechts de isomeren met N op de 5-plaats (bijvoorbeeld 1A en 1B) en de reactie verloopt dan regioselectief.

 Enkele vertegenwoordigers van de algemene formule
20 4 en de bereiding ervan zijn reeds bekend uit de literatuur (R. Kuhn und D. Weiser, Chem. Ber. 88, 1601 (1955), EP-A 80302724.2, 8.8.80, Glaxo Group Ltd.; F. Eiden en P. Gmeiner, Arch. Pharm. 319, 431 (1986). Talrijke enkele vertegenwoordigers van de algemene formule 4 zijn echter onbekend. Zij kunnen zoals hierna
25 beschreven volgens een in principe bekende zeer algemene werkwijze in grote variatiebreedte worden opgebouwd. Daartoe worden de uit een gesubstitueerd salicylaldehyde en een methylketon goed toegankelijke enonen van de algemene formule 5 bereid volgens reactieschema A, waarin

30 $R_1 = H, C_{1-4} \text{ alkyl},$
 $R_4 = H, C_{1-2} \text{ alkoxy, halogeen (chloor, broom),}$
 $C_{1-4} \text{ alkyl of hydroxy, waarbij de substituent zich op de ortho- of para-plaats ten opzichte van zuurstof kan bevinden.}$

 De condensatie tot verbindingen van de algemene
35 formule 5 geschiedt bijvoorbeeld in tegenwoordigheid van basen,

bij voorkeur in waterige oplossing met alkalihydroxyden.

Verbindingen van de algemene formule 5 worden dan in de zin van een annelering volgens Robinson met een CH-zure carbonylverbinding, bij voorkeur met een azijnzuurester-derivaat van de algemene formule 6 volgens reaktieschema B omgezet, waarin

$R_1 = H, C_{1-4}$ alkyl,

R_2 of R_2' = H of C_{1-4} alkyl, waarbij in 4a tenminste één rest H voorstelt,

R_3 of R_3' = H, C_{1-4} alkyl of fenyl, waarbij in 4a tenminste één rest H voorstelt,

$R_4 = H, C_{1-2}$ alkoxy, halogeen (chloor/broom), C_{1-4} alkyl of hydroxy, waarbij de substituent zich op de ortho- of paraplaats ten opzichte van zuurstof kan bevinden, en

$R_8 = C_{1-4}$ alkyl of tertiair butyl.

De omzetting van verbindingen van de algemene formule 5 en 6 voert men bij voorkeur uit in lagere alcoholen (C_{1-4}) in tegenwoordigheid van een base. Gunstig is de omzetting in watervrije ethanol in tegenwoordigheid van natriummethylaats of in ethanol na toevoeging van weinig sterk geconcentreerd alkaliloog. De reactie kan tussen 0 - 100°C worden uitgevoerd, bij voorkeur bij kamertemperatuur of kookhitte van het oplosmiddel.

De reactie verloopt via een additie volgens Michael waarschijnlijk tot een tussenprodukt 7, dat dan tot een cyclohexeenderivaat van de mogelijke formule 8 wordt gecycliseerd, aansluitend gedecarboxyleerdenvormt dan met het fenolaat een ring tot een verbindingstype van de algemene formule 4a. Zoals de lijst van substituenten toont, reageert in 7 de carbonylgroep van het oorspronkelijke enon 5 met de CH_2R_3 -groep van het azijnzure esterdeel. Daar ketonen van de algemene formule 4 met een extra ring via de resten R_1 en R_5 resp. R_5 , op een iets andere weg ontstaan, werd de formule van een ondergroep van 4 (als 4a aangeduid) gebruikt.

In plaats van de azijnzuurester van de algemene formule 6 kan men ook andere CH-zure carbonylverbindingen gebruiken.

Een extra ring verkrijgt men in het condensatieprodukt van de algemene formule 4, wanneer een cyclisch keton bijvoorbeeld van de algemene formule 9a of 9b, waarin

$R_6 = H, C_{1-4}$ alkyl en

5 $a = O$ of S en

$b = CH_2$ of $a = CH_2$ en $b = O$ of S is, gebruikt, zoals dit voor eenvoudige vertegenwoordigers reeds werd getoond (F. Eiden en P. Gmeiner, Arch, Pharm. 319, 431 (1986)) volgens reaktieschema C, waarin

10 R_3 of $R_{3'}$ = H, C_{1-4} alkyl of fenyl, waarbij in 4b of 4c tenminste één rest H voorstelt,

$R_4 = H, C_{1-2}$ alkoxy, halogeen (chloor/broom), C_{1-4} alkyl of hydroxy, waarbij de substituent zich op de ortho- of paraplaats ten opzichte van zuurstof kan bevinden, en

15 R_6 of $R_6' = H$ of C_{1-4} alkyl, waarbij in 4C tenminste één rest H voorstelt.

De omzetting van verbindingen van de algemene formule 5a met 9 heeft in het algemeen sterkere basen nodig voor de omzetting met verbindingen van de algemene formule 6.

20 De reactie wordt daarom bij voorkeur uitgevoerd in aprotische oplosmiddelen met sterke basen. Bijvoorbeeld kan men deze in dimethylsulfoxyde met $NaOH$ als base goed uitvoeren. In dit geval verloopt de Michael-additie aan het geringer gesubstitueerde α -koolstofatoom van het cyclische keton en de ringvorming tot
25 het waarschijnlijke tussenprodukt 10 geschiedt tussen de carbonylgroep van het oorspronkelijke keton 9 en de uit het enon 5a stammende CH_2 groep. Dit tussenprodukt reageert onder ring-sluiting direkt verder tot 4b en/of 4c. Deze beide verbindingen onderscheiden zich door hun ringverknoping van de ringen B en C,
30 die in het geval van 4b trans en in het geval van 4c cis is. Het α -methylcyclohexanon geeft bij deze reactie uitsluitend transprodukt (4B). Het transprodukt overweegt bij alkalische condensatie in bijna alle gevallen sterk. De cis-verknoopte produkten (4C) kunnen echter volgens een bijzondere werkwijze
35 door epimerisatie uit de transprodukten (4B) met zuren of Lewis-

zuren worden gewonnen. Bij voorkeur past men geconcentreerd zoutzuur in tetrahydrofuran toe en verkrijgt men daarmee ongeveer 95 % cis (4C) en 5 % trans (4B).

5 Een verdere variatie van de structuur kan men door toepassing van een aan het OH-groep beschermde derivaat van 5A verkrijgen. In dit geval treedt de primaire condensatie bij de Michael-additie aan de sterk gehinderde 2-plaats van het α -alkylcyclohexaan op. Na verwijdering van de beschermende groep van OH in zure oplossing treedt ringvorming op, waarbij
10 een scheidbaar mengsel van B/C-trans en B/C-cisprodukt ontstaat, dat de alkylgroep op de 9a plaats draagt (stoffen van de algemene formule 4D en 4E) volgens het reaktieschema D, waarin R_3 of $R_3' = H, C_{1-4}$ alkyl of fenyl, waarbij in 4D of 4E tenminste één rest H voorstelt,
15 $R_4 = H, C_{1-2}$ alkoxy, halogeen (chloor, broom) of C_{1-4} alkyl, waarbij de substituent zich op de ortho- of paraplaats ten opzichte van ¹zuurstof kan bevinden,
 $R_5 = C_{1-4}$ alkyl,
 $R_9 =$ een tijdelijke beschermingsgroep voor OH (Silyl, acetyl,
20 methoxymethyl of methoxyethoxymethyl).

Bij voorkeur wordt als beschermende groep methoxyethoxymethyl (MEM) toegepast, die door reactie van gesubstitueerde salicylaldehyden of van verbindingen van de algemene formule 5A met methoxyethoxymethylchloride in tegen-
25 woordigheid van een organische base kan worden ingevoerd. De afsplitsing geschiedt in dit geval met zuur.

Wanneer $R_5 = H$ is (bij de omzetting met cyclohexanon), ontstaat slechts 1 diastereoisomeer, namelijk 4E.

In plaats van cyclische ketonen kunnen ook de
30 pyrrolidine-enamines van de ketonen worden toegepast volgens reaktieschema E.

Bij toepassing van heterocyclische ketonen van het structuurtype 9B verloopt de reactie analoog als bij ketonen van de algemene formule 9A. Bij de toepassing van asymme-
35 trische ketonen van de algemene formule 9B, bijvoorbeeld

5,6-dihydro 2H-thiopyran-3-(4H)-on, kunnen naast de verschillende ringverknopingen van de ringen B/C nog plaatsisomeren met betrekking tot de plaats van de zwavel optreden. Zo kan men bij de reactie van verbindingen van de algemene formule 5 met

5 5,6-dihydro 2H-thiopyran-3(4H)-on vier isomere produkten, bijvoorbeeld de verbindingen 4F, G, H en I in zuivere vorm verkrijgen.

Stikstof kan men in de ring C bijvoorbeeld door toepassing van een 4-piperidonderivaat, bijvoorbeeld met 1,2,5,6-tetrahydro 1-acetyl 4-pyrrolidino-pyridine als enamine

10 van een cyclisch keton invoeren.

Zoals reeds vermeld zijn de verbindingen volgens de uitvinding van de algemene formule 1 evenals van de verbindingen van de algemene formule 4 sterk werkzame analgetica met geringe nevenwerkingen. Bij inname van deze verbindingen

15 treedt echter niet, zoals bij inname van bekende opiaten, verslaving op.

Bij de hierna beschreven farmakologische onderzoeken worden mannelijke NMRI-muizen met een gewicht van 15-30 g gebruikt. De dieren worden onder gebruikelijke laboratorium-

20 omstandigheden gehouden, lukraak door elkaar en aan een lichtdonkerwisseling in een ritme van 12 uur onderworpen. Zij krijgen onbeperkt standaardvoer en water tot aan het begin van de proef

De proefverbindingen worden in een volume van 10 ml/kg lichaamsgewicht muis toegediend. Als drager diende

25 fysiologische zoutoplossing of een suspensie van 0,5 % tragant in fysiologische zoutoplossing.

De proefresultaten worden als gemiddelde waarden met de gemiddelde fout van de middelwaarde ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$) aangegeven. De ED_{50} -waarden worden berekend volgens Litchfield en Wilcoxon,

30 J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99 (1949). Daarbij wordt de stof in 4 doses beproefd ($p \leq 0,5$).

Voor de belangrijkheidsberekening werd de t-proef volgens Student, Angewandte Statistik, Springer Verlag Berlin, Heidelberg 242 (1983) evenals de rangsommenproef volgens

35 Mann en Withney, Ann. Math. stat. 1818, 50 (1947) er bij gehaald.

1. Analgetische werkzaamheid

1.1 De azijnzuur-verhittingproef (zie R. Koster et al, Fed. proc. 18, 412 (1954), de als "writhing" aangeduide typische strekbewegingen werden opgewekt door intraperitoneale toediening van een 0,6 %'s azijnzuuroplossing. 30 min. te voren was aan de dieren de te onderzoeken stof subcutaan resp. per oraal toegediend. 3 min. na toediening van de azijnzure oplossing werd gedurende 10 min. het totale aantal van de strekbewegingen opgetekend. Uit de afname van de strekreacties onder inwerking van de proefverbinding in vergelijking met niet voorbehandelde blanco groepen werd de procentuele remwerking vastgesteld. De grafisch vastgestelde ED₅₀ waarden (afname van de strekreacties bij 50 % van de blanco-groep; 6-12 dieren/dosis) zijn in de volgende tabel 1 aangegeven.

15 Tabel 1

Verbinding	S.C.	p.o.	quotient p.o./s.c.
1 (verbinding van 20 voorbeeld 6)	13,0 (6,7 - 25,1)	21,5 (9,2 - 50,3)	1,65
+ 5 (verbinding van voorbeeld 9)	13,8 (8,0 - 23,7)	20,0 (10,2 - 39,4)	1,45
TRAMADOL	7,8 (5,2 - 11,8)	10,2 (5,1 - 19,6)	1,31

25 Verbinding 8 van voorbeeld 12 toont bij deze proef bij een dosis van 50 mg/kg subcutaan een remwerking van 79 % en bij een dosis van 25 mg/kg subcutaan een remwerking van 24 %.

30 Het is duidelijk dat de werking van de verbindingen volgens de uitvinding met die van TRAMADOL, 2- $\overline{\text{L}}$ (Dimethylamino)-methyl 1-(3-methoxyfenyl)cyclohexanol vergelijkbaar is. Evenals TRAMADOL zijn zij peroraal slechts enigszins minder werkzaam dan subcutaan.

1.2. Naloxon-antagonistische werking bij de writhing-proef

35 De dieren kregen 20 min. vóór subcutane toediening van de proefverbindingen 20 mg/kg naloxonhydrochloride subcutaan

toegediend. De verdere uitvoering van de proef geschiedde zoals hierboven beschreven. De resultaten zijn in de volgende tabel 2 samengevat.

Tabel 2

5	verbinding	dosis mg/kg	% remwerking zonder naloxon	+SEM met naloxon	verandering in %
	1	50	84,6 ± 7,7	91,8 ± 3,3	7,2
		25	58,9 ± 10,1	65,5 ± 6,5	6,6
		12,5	33,2 ± 3,2	39,7 ± 10,4	6,5
10	+ 5	50	84,9 ± 2,7	88,4 ± 11,6	3,5
		25	64,0 ± 5,0	80,1 ± 6,8	16,1
		12,5	57,0 ± 7,6	52,0 ± 1,5	5,0
	Tramadol	20	91,2 ± 2,0	60,5 ± 2,9	30,7
		10	69,4 ± 5,5	30,4 ± 9,9	39,0

15 Het is duidelijk, dat de verbindingen volgens de
uitvinding hun remmende werking bij de writhing-proef ook bij
voorbehandeling van de dieren met naloxon niet verliezen. Het
onderscheid van de procentuele werking met en zonder naloxon-
behandeling is statistisch niet belangrijk ($t = 0,37 - 1,96$,
20 $0,1 < p < 0,7$).

Daarentegen is de remmende werking van tramadol,
dat als zwakke naloxon antagonist geldt, na voorbehandeling van
de proefdieren met naloxon statistisch belangrijk minder
($t = 8,41$, $p \leq 0,01$).

25 1.3. Hete plaat proef (P.A.J. Janssen en A. Jageneau, J. Pharm.
Pharmacol. 9, 381 (1957))

30 en 60 min. na subcutane toediening van de proef-
verbindingen werden de dieren op een metaalplaat gezet, waarvan
het bovenoppervlak constant op 54°C werd gehouden. De tijd tot aan
het begin van de pijnproef (overeind zitten op de achterpoten met
likken en tegen elkaar wrijven van de voorpoten of springen)
werd bepaald. Bij een voorproef werd de gemiddelde reaktieduur
van de dieren uit telkens 3 metingen met tussenpozen van 15 min.
bepaald.

De hieronder aangegeven ED₅₀ waarden zijn gedefinieerd als 50 %'s toename van de reaktieduur onder inwerking van de proefverbinding in vergelijking met de gemiddelde waarde uit de voorproef van de onbehandelde dieren (5-50 dieren/dosis).

Men verkreeg de volgende resultaten:

Verbinding $\pm$ 5: 12,0 mg/kg (4,2 - 34,4)

Verbinding 1: 13,8 mg/kg (5,7 - 33,1)

De beproefde verbindingen volgens de uitvinding tonen bij de hete-plaat-proef vergelijkbare resultaten als bij de writhing-proef (subcutane toediening).

2. Afhankelijkheidsontwikkeling

(onttrekkingsspringen van de muis; J.K. Saelens et al., Arch. Int. Pharmacodyn Ther. 190, 213 (1971))

Muizen die van morfine of andere opiaten afhankelijk zijn, reageren op de behandeling met morfine-antagonisten met een onttrekkings bepaalde vluchtreactie (F. Huidobro en C. Maggiolo, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 158, 97 (1965); E.L. Way et al., Science 162, 1290 (1968)). Deze vluchtreactie uit zich in zeer heftige en gedurende ongeveer 10 min. aanhoudende sprongreacties. Uit het aantal van de reagerende dieren en in het bijzonder uit de sprongfrequentie per dier kan men de sterkte van de onttrekkings symptomen en daarmee de graad van afhankelijkheid van de proefverbinding vaststellen.

Proefuitvoering:

De proef- en standaardstoffen werden overeenkomstig het in tabel 3 getoonde schema subcutaan in stijgende doses in de loop van 2 dagen toegediend.

		Tabel 3				
30	dosis/mg/kg	10,00	11,00	12,000	14,00	16,00
	h					
	1. dag	6,25	12,5	25,0	50,0	50,0
35	2. dag	50,0	--	50,0	Naloxon 39 mg/kg i.p.	--

Voor het uitlokken van het onttrekkingspringen kregen de dieren 2 uur na de laatste vochttoediening 30 mg/kg

naloxonhydroxyde intraperitoneaal toegediend.

De dieren werden onmiddellijk na de naloxon-toediening apart in bekersglazen van 5 l gezet. Vervolgens werd gedurende 10 min. het aantal sprongbewegingen geregistreerd. Ter evaluering werd het aantal van de met onttrekkingssprongen reagerende dieren evenals het gemiddelde aantal sprongen per dier erbij gehaald.

De dieren van de naloxon blancogroep waren tot aan de naloxontoediening met 0,9 %'s zoutoplossing behandeld (6 dieren/dosis).

De resultaten zijn samengevat in de volgende tabel 4.

Tabel 4			
stof	aantal dieren	% van de reagerende dieren	gemiddeld aantal sprongen/dier/10 min.
NaCl-conc.	6	0	0
1	6	0	0
+ 5	6	0	0
Tramadol HCl	6	83,3	12,5
morfine-HCl	6	100	38,8

Het is duidelijk dat de verbindingen volgens de uitvinding geen afhankelijkheidspotentiaal bezitten

3. Beïnvloeding van de amfetaminegroeptoxiciteit

De invloed van proefverbindingen op de sterfelijkheid van met amfetamine behandelde geaggregeerde muizen werd onderzocht. De dosering aan d-amfetamine was 15 mg/kg. Zij zouden dus zowel een synergisme alsook een antagonisme tegen een sympathomimeticum moeten laten blijken.

Uitvoering van de proef:

30 min. na subcutane toediening van de proefverbinding kregen de dieren 15 mg/kg d-amfetaminesulfaat subcutaan toegediend. Na 2, 4 en 7 uur werd het aantal dode dieren geregistreerd. Ter verkrijging van de groepgrootte werden de dode dieren door onbehandelde dieren vervangen (6 dieren per dosis).

De resultaten zijn samengevat in de volgende tabel 5:

Tabel 5

	stof	dosis mg/kg	aantal dieren	% gestorven dieren			% totaal
				na 2u	na 4u	na 7u	
5	amfetamine blancogroep	15 mg sc	12	0	33	0	33,3
	1	50 mg	6	0	16,7	0	16,7
		25 mg	6	0	0	16,7	16,7
	<u>+ 5</u>	50 mg	6	0	0	33,3	33,3
10		25 mg	6	16,7	0	0	16,7

Het is duidelijk, dat de verbindingen volgens de uitvinding noch een synergistische noch een antagonistische werking tegen amfetamine hebben.

15 4. Beïnvloeding van de hexobarbitalnarcose

5 dieren per dosis kregen de proefverbinding subcutaan toegediend. Na 30 min. werd 100 mg/kg hexobarbitalnatrium intraperitoneaal toegediend. 2 tot 3 min. na deze injectie kon men de dieren op hun rug leggen. Voor ieder dier werd de tijd in min. vanaf het begin van de ruglegging tot aan het tijdpunt gemeten, waarop zij zelf tweemaal achter elkaar weer de buikligging aannam. De resultaten zijn weergegeven in de volgende tabel 6:

Tabel 6

	stof	dosis mg/kg	narcoseduur (min.) $\pm$ SEM	verandering t.o.v. hexobarbital-Na (min.)	P
25	<u>+ 5</u>	50 s.c.	39 $\pm$ 12,4	- 53,4	p < 0,025
		25 s.c.	63 $\pm$ 21,0	- 29,4	n.s.
30	codeïne PO ₄	50 s.c.	143,6 $\pm$ 10,5	+ 51,2	p < 0,025
	amfetamine SO ₄	1,0 s.c.	49,2 $\pm$ 14,6	- 43,2	p < 0,05
	hexobarb.	100 i.p.	92,4 $\pm$ 17,1	-	

n.s. = niet significant

Het is duidelijk, dat verbinding $\pm$ 5 volgens de verwachting een bij 50 mg/kg statistisch zekere verkorting van de narcoseduur bewerkt.

5. Beproeving op ataxie (draaistaafproef) (F. Gross et al., Schweiz. Med. Wschr. 85, 305 (1955))

5

5 dieren per dosis werden erop getraind zich op een horizontaal draaiende kunststofstaaf (16 omwentelingen per minuut) staande te houden. 40, 80 en 120 min. na subcutane toediening van de proefverbindingen werden de dieren op nieuw getest. Uit het aantal vroegtijdig afgefallen dieren werd de storing van de bewegingscoördinatie bepaald. De resultaten zijn weergegeven volgens tabel 7.

10

Tabel 7

stof	dosis mg/kg	verandering van de blijfduur in % t.o.v. de blancogroep		
		na 40	na 80	na 120
1	50	- 17	0	- 8
	25	0	- 8	0
5	50	0	0	- 2
	25	- 13	- 17	- 12
diazepam	5	- 87	- 73	- 22
feno- barbital	30	- 29	- 21	- 37
	50	- 54	- 46	- 42

20

25 Het is duidelijk, dat de verbindingen volgens de uitvinding geen noemenswaardige invloed hebben op de bewegingscoördinatie van de dieren.

6. Tonusvermindering van de dwarsgestreepte musculatuur
(J.P. Chambon et al., Arzneimittel-Forsch. Drug. Res. 35(II),
Nr. 10, 1572 (1985))

30

5 dieren per dosis werden met de voorpoten op een horitontale metaalstaaf (doorsnede 3 mm, lengte 20 cm), die 30 cm boven de laboratoriumtafel was vastgemaakt, gezet. Muizen met normale spiertonus klauteren binnen 5 sec. met minstens

1 achterpoot op de staaf.

40, 80 en 120 min. na subcutane toediening van de proefverbinding werden de dieren op hun vermogen om dit te doen beproefd en het aantal van de dieren, die er niet toe in staat waren, werd geregistreerd.

De resultaten van dit onderzoek zijn vergelijkbaar met de waarden, die bij de proef op ataxie werden verkregen. Zo toonden de verbindingen 1 en 5 bij 50 mg/kg een spierrelaxerende werking van slechts 20 % en bij 25 mg/kg van 13 %. Diazepam toont bij een dosering van 5 mg/kg 93 % relaxerende werking.

7. Antidepressieve werking (reserpine-omkeer-proef)
(G. Zettler, K. Mahler, F. Daniel, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol., 238, 468 (1960))
(ibid. 236, 422 (1958))

6dieren per dosis kregen 30 min. na subcutane toediening van de proefverbindingen 40 mg/kg tetrabenazine (opgelost in 0,5 %'s ascorbinezuuroplossing) subcutaan toegediend. 30 en 60 min. na de tetrabenazinegift werden de dieren aan een loodrechte staaf (lengte 90 cm, doorsnede 1,5 cm, omwikkelt met 0,2 cm dik snoer) gezet en 30 sec. gade geslagen. Die dieren, die zich in deze tijd bewegingsloos hielden, werden als kataleptisch gewaardeerd. Voorheen was de graad van ptosis beoordeeld.

De verbindingen 1 en 5 in een dosering van 50 en 25 mg/kg beïnvloeden de door tetrabenazine geïnduceerde symptomen (katalepsie, ptosis) niet.

Hernieuwde opiaatreceptor affiniteitsmetingen hebben aangetoond, dat de werkzame stoffen een zeer zwakke affiniteit en dus ook geen K-affiniteit hebben. Mogelijkerwijze is er ook sprake van een volledig ander werkingsmechanisme.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen oraal of parenteraal (bijvoorbeeld intraveneus, intracutaan, intramusculair of subcutaan) worden toegediend. De dosering hangt op de eerste plaats van de specifieke toedieningsvorm en van het doel van de therapie af. De grootte van de enkelvoudige doses

evenals het toedieningsschema kan het best aan de hand van een individuele beoordeling van het betreffende ziektegeval worden bepaald. In het normale geval ligt de enkelvoudige dosering in het traject van ongeveer 10-80 mg, bij voorkeur 20-60 mg.

5 De acute toxiciteit van de verbindingen volgens de uitvinding is gering ($LD_{50} > 250$ mg/kg bij ratten).

Ter therapeutische toediening worden de verbindingen volgens de uitvinding in het algemeen als farmaceutische middelen gerecepteerd, die tenminste één van de verbindingen van
10 de algemene formule 1 en/of van de verbindingen van de formule 4, eventueel samen met gebruikelijke dragers en/of toevoegstoffen bevatten.

Preparaten voor parenterale toediening bestaan gebruikelijk uit een waterige oplossing of een olieachtige
15 suspensie van de werkzame stof. De actieve stof wordt daarbij in water in een drager, zoals een meerwaardige alifatische alcohol, bijvoorbeeld glycerol, propyleenglycol en polyethyleenglycol of mengsels daarvan, opgelost.

Middelen ter orale toediening kunnen bijvoorbeeld
20 in de vorm zijn van tabletten, pastilles, capsules, poeders, siropen, elixers of oplossingen. Voorkeurs orale middelen zijn tabletten of capsules. Middelen voor orale toediening kunnen gebruikelijke excipientia, zoals bindmiddelen (bijvoorbeeld siroop, acacia, gelatine, sorbiet, tragacanth of polyvinylpyrrolidon) bevatten. Er kunnen ook vulstoffen (bijvoorbeeld
25 lactose, suiker, maiszetmeel, calciumfosfaat, sorbiet of glycine) glijmiddelen (bijvoorbeeld magnesiumstearaat, talk, polyethyleenglycol of siliciumdioxide) desintegratiemiddelen (bijvoorbeeld zetmeel) en bevochtigingsmiddelen (bijvoorbeeld
30 natriumlaurylsulfaat) aanwezig zijn.

De volgende voorbeelden dienen ter toelichting van de uitvinding. De in de voorbeelden aangegeven NMR waarden zijn δ -waarden.

Voorbeelden

A. Werkwijze ter bereiding van tussenverbindingen
van de algemene formule 1 met $X = NH$, $Y = C=O$
of $X = C=O$, $Y = NH$

- 5 Algemeen voorschrift (Schmidt-reaktie (AV - 1)):
Men voegt druppelsgewijs 6,6 ml geconcentreerd
zwavelzuur toe aan 0,045 mol keton van de algemene formule 4 en
0,062 mol natriumazide opgelost in 33 ml ijsazijn. Na beëindigde op-
schuiming voegt men nog 10 ml ijsazijn toe en roert 20 min.
10 bij kamertemperatuur en 2-3 uur bij $45 - 50^{\circ}C$. Vervolgens voegt
men het mengsel voorzichtig toe aan 350 ml 10 %'s natrium-
carbonaatoplossing, schudt de oplossing uitputtend uit met
diethylether en wast de organische fasen met weinig 2n NaOH. Na
drogen van de organische fasen dampt men met de rotatieverdamer in
15 (fraktie A). De verenigde waterige oplossingen worden geneutrali-
seerd, opnieuw uitputtend uitgeschud met diethylether en de
oplossing in ether na drogen ingedampt (fraktie B).

Voorbeeld 1

- Volgens het algemene AV-1 verkrijgt men uit
20 2H-5,6-dihydro 2-methyl 2,6-methano 1-benzoxazin-4(3H)-on
(zie voor de bereiding T.A. Forster en I.M. Heilbron J. Chem. Soc.
(londen) 125, 340 (1924) evenals R. Kuhn en O. Weiser, Chem. Ber. 88,
1601 (1955)) 5,08 g fraktie A, die volgens 1H -NMR 10 en 11
bevat in een verhouding van 6:5 (opbrengst 10 + 11 = 52 %). Door
25 meervoudig herkristalliseren uit ethylacetaat kon 11 zuiver worden
verkregen. 5H-2,3,6,7-tetrahydro 2-methyl 2,7-methano 1,4-benzoxa-
zonin-5-on (11) bestond uit kleurloze kristallen met smeltpunt
165 $^{\circ}C$ (zie voorbeeld 2 voor verbinding 10).

Analyse voor $C_{13}H_{15}NO_2$ (217,3)

- 30
- | | C | H | N |
|-----------|------|------|------|
| berekend: | 71,8 | 6,96 | 6,45 |
| gevonden: | 71,7 | 6,91 | 6,46 |
- molgew. 217 (ms)

IR(KBr): 3200, 3080, 2980, 1650, 1580 cm^{-1}

- 35 1H -NMR ($CDCl_3$) : 1,4 (s, 3H), 2,1 (d, $J=3Hz$, 2H),
2,85 (d, $J=5 Hz$, 2H), 3,1 - 3,4

(m, 3H), 6,05 (m, 1H, H/D-uitwisseling), 6,7 - 7,3 (m, 4H) ppm

Voorbeeld 2

5 De in voorbeeld 1 verkregen moederlogen van de ethylacetaatherkristallisering werden ingedampt en uit tolueen geherkristalliseerd. Men verkreeg kleurloze kristallen van 4H-2,3,6,7-tetrahydro 2-methyl 2,7-methano 1,5-benzoxazonin-4-on (10) met smpt. 146°C.

10 Analyse voor $C_{13}H_{15}N O_2$ (217,3)

	C	H	N
berekend:	71,8	6,96	6,45
gevonden:	71,6	6,92	6,47

Molgew. 217 (ms).

IR(KBr): 3200, 3080, 2980, 1650, 1580 cm^{-1}

15 1H -NMR ($CDCl_3$): 1,5 (s, 3H), 2,1 (d, J=3Hz, 2H), 2,8 (s, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 6,0 (m, 1H, H/D-uitwisseling), 6,7 - 7,35 (m, 4H)

20 Uit fraktie B in voorbeeld 1 verkreeg men door herkristalliseren uit ethanol tot 21 % kleurloze kristallen van 2H-3,4,5,6-tetrahydro 6-(2-hydroxyfenyl) 4-methyl azepin-2-(1H)-on met smpt. 187°C.

Voorbeeld 3

25 Volgens het algemene voorschrift AV-1 verkrijgt men uit 2H-5,6-dihydro 2,5-dimethyl 2,6-methano 1-benzoxazin-4 (3H)-on een fraktie A, die bij herkristalliseren uit ethylacetaat kleurloze kristallen van 4H-2,3,6,7-tetrahydro 2,6-dimethyl 2,7-methano 1,5-benzoxazonin-4-on geeft. Opbrengst 6,34 g (61 %) met smpt. 164°C.

39 Analyse voor $C_{14}H_{17}NO_2$ (231,3):

	C	H	N
berekend:	72,7	7,41	6,06
gevonden:	73,0	7,14	6,01

Molgew. 217 (ms)

IR(KBr): 3280, 3040, 2950, 1650, 1580 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1,3 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,15 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 5,2 (m, 1H, H/D-uitwisseling), 6,7 - 7,35 (m, 4H) ppm

5 Voorbeeld 4

Volgens het algemene voorschrift AV-1 verkrijgt men uit 2H-5,6-dihydro 8-methoxy 2,5-dimethyl 2,6-methano 1-benzoxozin-4-(3H)-on na herkristalliseren uit ethylacetaat kleurloze kristallen van 4H-2,3,6,7-tetrahydro 9-methoxy 2,6-dimethyl 2,7-methano 1,5-benzoxazonin-4-on. Opbrengst 8,25 g (70,2 %) met smpt. 194°C .

10 Analyse voor $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (261,3)

	C	H	N
berekend:	68,9	7,33	5,36
15 gevonden:	69,1	7,15	5,43

Molgew. 261 (ms)

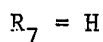
IR(KBr): 3210, 3080, 2990, 1655 cm^{-1}

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1,3 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,4 (s, 3H), 2,15 (d, $J=4\text{Hz}$, 2H), 2,8 (s, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,8 (m, 1H), 5,45 (m, 1H, H/D-uitwisseling), 6,55 (m, 1H), 6,8 (d, $J=2\text{Hz}$, 2H).

Voorbeeld 5

25 In afwijking van het algemene voorschrift AV-1 liet men B/C-trans 1,2,3,4,4a,9a-hexahydro 4-methyl 4a,9-propano-xanthen-12-on (zie voor de bereiding F. Eiden en P. Gmeiner, Arch. Pharm. 319, 431 (1986) niet bij $45-50^\circ\text{C}$, maar 90 min. bij kamertemperatuur reageren en verwerkte verder zoals beschreven. Uit de fraktie A verkrijgt men 6,34 g (52 %) 30 kleurloze kristallen van een mengsel van B/C-trans 1,2,3,4,4a,9a-hexahydri 4-methyl 4a,9-(2-azabutano)-xanthen-13-on en B/C-trans 1,2,3,4,4a,9a-hexahydro 4-methyl 4a,9-(3-azabutano)-xanthen-12-on. Dit mengsel werd zonder verdere scheiding tot stoftype 1 verder verwerkt.

B. Werkwijze ter bereiding van de farmakologisch
werkzame produkten van de algemene formule 1,



Algemeen voorschrift (reductie) (AV-2):

5 Aan een suspensie van 1,75 g (0,047 mol) LiAlH_4
in 20 ml watervrije tetrahydrofuran (THF) liet men onder koelen
en roeren 0,005 mol van het lactam van de algemene formule 1
waarin $X = \text{NH}$, $Y = \text{C=O}$ of $X = \text{C=O}$, $Y = \text{NH}$ in 25 ml droge THF
toedruppelen. Na 1 uur roeren bij kamertemperatuur en 3 uur koken
10 aan een terugvloeikoeler werd voorzichtig 10 ml water toegedruppeld,
het neerslag afgescheiden en het filtraat in de roterende verdamper
ingedampt. Het residu werd in een kogelbuisdestillatieapparaat
gedestilleerd.

Voorbeeld 6

15 Volgens het algemene voorschrift AV-2 verkrijgt
men uit 4H-2,3,6,7-tetrahydro 2-methyl 2,7-methano 1,5-benzoxazonin-
4-on 0,73 g (74 %) van een kleurloze vloeistof van 2,3,4,5,6,7-
hexahydro 2-methyl 2,7-methano 1,5-benzoxazonin (1) met een
kookpunt van 120°C bij 0,001 mm kwik (kogelbuis).

20 Analyse voor $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$ (203,3)

	C	H	N
berekend:	76,8	8,43	6,89
gevonden:	76,5	8,59	7,09

Molgew. 203 (ms)

25 IR (NaCl): 3020, 2960, 1590 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1,5 (s, 3H), 1,73 (s-breed, 1H, H/D-uitwisseling),
1,9 (t, $J=5$ Hz, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,6 - 3,4
(m, 5H), 6,75 - 7,35 (m, 4H) ppm

Voorbeeld 7

30 Volgens het algemene voorschrift AV-2 verkrijgt
men uit 5H-2,3,6,7-tetrahydro 2-methyl 2,7-methano 1,4-benzoxazonin-
5-on (11) 0,79 g (77,5 %) van een kleurloze vloeistof van
2,3,4,5,6,7-hexahydro 2-methyl 2,7-methano 1,4-benzoxazonin (2)
met een kookpunt bij $0,001$ mm kwik van 120°C (kogelbuis).

Analyse voor $C_{13}H_{17}NO$ (203,3)

	C	H	N
berekend:	76,8	8,43	6,89
gevonden:	76,7	8,51	6,87

Molgew. 203 (ms)

IR(NaCl): 3020, 2960, 1590 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$) : 1,4 (s, 3H), 1,67 (s-breed, 1H, H/D-uitwisseling),
1,8 - 2,2 (m, 4H), 2,65 - 3,3 (m, 3H), 2,95
(s, 2H), 6,7 - 7,3 (m, 4H) ppm.

Voorbeeld 8

Men reduceert 1,08 g van het isomere mengsel uit
10 en 11 uit voorbeeld 1 volgens het algemene voorschrift AV-2
en scheidt de reactieprodukten via kolomchromatografie (kieselgel
60, elutiemiddel chloroform/methanol 8:2). Men verkrijgt
320 mg (2) en 190 mg (1) in zuivere vorm.

Voorbeeld 9

Volgens het algemene voorschrift AV-2 verkrijgt
men uit 4H-2,3,6,7-tetrahydro 2,6-dimethyl 2,7-methano 1,5-benzoxa-
zonin-4-on (voorbeeld 3) 0,069 g (63,5 %) van een kleurloze
vloeistof van 2,3,4,5,6,7-hexahydro 2,6-dimethyl 2,7-methano
1,5-benzoxazonin (5) met kookpunt 145°C bij 0,005 mm kwik
(kogelbuis).

Analyse voor $C_{14}H_{19}NO$ (217,3)

	C	H	N
berekend:	77,4	8,81	6,45
gevonden:	77,3	9,02	6,31

Molgew. 217 (ms)

IR(NaCl): 3020, 2960, 1590 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$) : 1,25 (d, J=7Hz, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,5
(s-breed, 1H, H/D-uitwisseling), 1,85 - 2,25
(m, 4H), 2,7 - 3,3 (m, 4H), 6,7 - 7,35 (m, 4H)
ppm.

Voorbeeld 10

Volgens het algemene voorschrift AV-2 echter onder toevoeging van 0,67 g (0,005 mol) AlCl_3 en 12 uur koken verkrijgt men uit 4H-2,3,6,7-tetrahydro 9-methoxy 2,6-dimethyl 2,7-methano 1,5-benzoxazonin-4-on (uit voorbeeld 4) 0,67 g (54,3 %) kleurloze kristallen van 2,3,4,5,6,7-hexahydro 9-methoxy 2,6-dimethyl 2,7-methano 1,5-benzoxazonin (7) met smpt. 61°C , kookpunt bij 0,01 mm kwik 160°C (kogelbuis).

Analyse voor $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (247,3)

10		C	H	N
	berekend:	72,84	8,56	5,66
	gevonden:	72,97	8,51	5,75

Molgew. 247 (ms)

IR(NaCl): 3000, 1605 cm^{-1}

15 ^1H -NMR (CDCl_3): 1,2 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,35 (s-breed, 1H, H/D-uitwisseling) 1,4 (s, 3H), 1,8 - 2,2 (m, 4H), 2,65 - 3,2 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 6,65 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6,8 (s, 2H) ppm.

Voorbeeld 11

20 Volgens het algemene voorschrift AV-2 reduceert men 1,3 g (0,005 mol) van het isomere mengsel uit voorbeeld 5. Het verkregen mengsel werd gescheiden met een Chromatron (Harrison Research Model 7924 T) met kiezelgel 60 PF 254, laagdikte 2 mm, elutiemiddel methyleenchloride/methanol 95:5 en vervolgens werd 25 de eerste fraktie in de kogelbuis gedestilleerd. Men verkreeg 0,5 g (39 %) van een kleurloze vloeistof van B/C-trans 1,2,3,4,4a,9a-hexahydro 4-methyl 4a,9-(2-azabutano)-xantheen (9) met kookpunt bij 0,005 mm kwik van 220°C (kogelbuis).

Analyse voor $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}$ (257,4)

30		C	H	N
	berekend:	79,3	9,01	5,44
	gevonden:	79,3	9,01	5,47

Molgew. 257 (ms)

IR(NaCl): 2960, 1590 cm^{-1}

35 ^1H -NMR (CDCl_3) : 1,05 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 1,1 - 2,2 (m, 10H), 1,5 (s, 1H, H/D-uitwisseling), 2,8 (t, $J=7\text{Hz}$,

2H), 2,9 (m, 1H), 3,12 (s, 2H), 6,65 - 7,25
(m, 4H) ppm

Voorbeeld 12

De tweede fraktie van de chromatron-scheiding
5 uit voorbeeld 11 geeft na destillatie 0,18 g (14 %) B/C-trans
1,2,3,4,4a,9a-hexahydro 4-methyl 4a,9-(3-azabutano)-xanthen (8)
met kookpunt bij 0,005 mm kwik van 205°C.

Analyse voor $C_{17}H_{23}NO$ (257,4):

	C	H	N
10 berekend:	79,3	9,01	5,44
gevonden:	79,0	9,38	5,02

Molgew. 257 (ms)

IR(NaCl): 2960, 1590 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$) : 1,05 (d, J=6Hz, 3H), 1,25 - 2,3 (m, 11H),
15 2,7 (t, J=6Hz, 2H), 2,8 (m, 1H), 3,25
(d, J=3Hz, 2H), 6,7 - 7,25 (m, 4H) ppm.

C. Werkwijze ter bereiding van de methylaminen van de algemene
formule 1, $R_7 = CH_3$

Algemeen voorschrift (AV-3):

20 Aan een oplossing van 0,005 mol amine van de
algemene formule 1, waarin $R_7 = H$ in 3 ml mierenzuur laat men
6,5 ml 37 %'s formaldehydeoplossing toedruppelen en roert vervolgens
90 min. bij 95°C. Dan maakt men het mengsel alkalisch met NaOH,
schudt uit met diethylether en dampst de etherische fasen in.
25 Men destilleert het residu in de kogelbuisdestillatieapparatuur.

Voorbeeld 13

Volgens het algemene voorschrift AV-3 verkrijgt
men uit 2,3,4,5,6,7-hexahydro 2-methyl 2,7-methano 1,5-benzoxazonine
(1) 0,93 g (86 %) van een kleurloze vloeistof van 2,3,4,5,6,7-hexa-
30 hydro 2,5-dimethyl 2,7-methano 1,5-benzoxazonine (3) met kookpunt
bij 0,01 mm kwik van 123°C.

Analyse voor $C_{14}H_{19}NO$ (217,3)

	C	H	N
35 berekend:	77,4	8,81	6,45
gevonden:	77,2	8,86	6,61

Molgew. 217 (ms)

IR(NaCl): 2906, 1590 cm^{-1}

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1,45 (s, 3H), 1,75 - 2,2 (m, 4H),
2,3 (s, 3H), 2,35 - 2,6 (m, 2H), 2,8 -
3,3 (m, 1H), 2,9 (m-centr., 2H), 6,7 -
7,3 (m, 4H) ppm.

Voorbeeld 14

Volgens het algemene voorschrift AV-3 verkrijgt men uit 2,3,4,5,6,7-hexahydro 2-methyl 2,7-methano 1,4-benzoxazonine (2) 1,0 g (92 %) van een kleurloze vloeistof van
10 2,3,4,5,6,7-hexahydro 2,4-dimethyl 2,7-methano 1,4-benzoxazonine (4) met kookpunt bij 0,01 mm kwik van 110°C (kogelbuis).

Analyse voor $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$ (217,3):

		C	H	N
15	berekend:	77,4	8,81	6,45
	gevonden:	77,2	8,79	6,64

Molgew. 217 (ms)

IR (NaCl): 2960, 1590 cm^{-1}

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1,5 (s, 3H), 1,8 - 2,2 (m, 4H), 2,33
(s, 3H), 2,4 - 3,2 (m, 5H), 6,7 - 7,3
(m, 4H) ppm.

Voorbeeld 15

Volgens het algemene voorschrift AV-3 verkrijgt men uit 2,3,4,5,6,7-hexahydro 2,6-dimethyl 2,7-methano 1,5-benzoxazonine (5) 0,94 g (82 %) van een kleurloze vloeistof van
25 2,3,4,5,6,7-hexahydro 2,5,6-trimethyl 2,7-methano 1,5-benzoxazonine (6) met kookpunt bij 0,01 mm kwik van 120°C (kogelbuis).

Analyse voor $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$ (231,3)

		C	H	N
30	berekend:	77,9	9,15	6,06
	gevonden:	77,8	9,24	6,10

Molgew. 231 (ms)

IR(NaCl): 2990, 2960, 1590 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1,07 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,55 (s, 3H),
 2,33 (d, $J=3\text{Hz}$, 2H), 2,5 - 2,95 (m, 3H),
 3,15 (q, $J=3\text{Hz}$, 1H), 6,65 - 7,35 (m, 4H).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 12,4 (q), 28,6 (q), 36,5 (t), 39,6 (d),
 49,3 (d), 53,3 (t), 77,7 (s), 116,3 (d),
 119,1 (d), 120,8 (s), 128,4 (d), 130,1
 (d), 152,7 (s), 208,8 (s) ppm.

Voorbeeld 18

Volgens het algemene voorschrift AV-4 laat men
 4-(2-hydroxy 5-methoxyfenyl) trans-3-buten-2-on en 2-methylazijnzure
 ester met elkaar reageren. Het neerslag wordt uit ethanol
 geherkristalliseerd. Er vormen zich kleurloze naalden van
 2H-5,6-dihydro 8-methoxy 2,5-dimethyl 2,6-methano 1-benzoxozin-4-
 (3H)-on met smeltpunt van 98°C in een opbrengst van 3,30 g
 (45 %).

Analyse voor $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (246,3)

	C	H
berekend:	72,5	8,12
gevonden:	72,6	7,90

Molgew. 246 (ms)

IR (KBr): 2980, 1710, 1600 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1,1 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,5 (s, 3H), 2,25
 (d, $J=3\text{Hz}$, 2H), 2,55 (s-breed, 2H),
 2,7 (m, 1H), 3,05 (q, $J=3\text{Hz}$, 1H), 3,72
 (s, 3H), 6,5 (q, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6,7 (s, 2H).

E. Werkwijze ter bereiding van ketonen van de
algemene formule 4 uit cyclische ketonen

Algemeen voorschrift AV-5:

Men roert 0,03 mol van het cyclische keton van
 de algemene formule 9 met 0,7 g (0,03 mol) natriumhydride in
 50 ml DMSO totdat zich geen waterstof meer ontwikkelt (ongeveer
 3 uur). Vervolgens voegt men 0,03 mol van het enon van de
 algemene formule 5 en 0,7 g (0,03 mol) natriumhydride in 50 ml
 DMSO toe. Na 14 uur roeren bij kamertemperatuur onder stikstof
 voegt men 500 ml water toe, schudt uit met diethylether en
 wast het extract met 2 n NaOH en dan met water. Men droogt de

organische fase met magnesiumsulfaat en dampt in.

Voorbeeld 19

Volgens het algemene voorschrift AV-5 laat men 3,3 g 2-methylcyclohexanon met 7,5 g 4-(2-methoxyethoxymethoxy-
5 fenyl)-trans-3-buten-2-on reageren en zuivert het residu met de Chromatron (kieselgel 60 PF 254, laagdikte 4 mm, elutiemiddel petroleumether/ethylacetaat 8:2). Men verkrijgt na destillatie in de kogelbuis (kookpunt bij 0,01 mm kwik, 220°C) 2,3 g (22,3 %) 4-(2-methoxyethoxymethoxyfenyl) 4a-methyl 2,3,4,4a,5,6,7,
10 8-octa-hydronaftalin-2-on. Men lost 1,38 g (0,004 mol) van deze stof op in 20 ml tetrahydrofuran en druppelt 10 ml geconcentreerd zoutzuur toe. Vervolgens roert men 4 dagen bij kamertemperatuur en dampt in vacuo in. Na kristallisatie uit methanol/water verkrijgt men 0,82 g (80,4 %) kleurloze kristallen van
15 B/C-cis 1,2,3,4,4a,9a-hexahydro 9a-methyl 4a,9-propanoxanthen-12-on met smeltpunt 105°C.

Analyse voor $C_{17}H_{20}O_2$ (256,3)

	C	H
berekend:	79,6	7,86
20 gevonden:	79,8	7,73

Molgew. 256 (ms)

IR (KBr): 2970, 1710, 1590 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$) : 1,1 (s, 1H), 1,45 (s, 2H), 1,25 - 2,0
25 (m, 8H), 2,1 - 3,2 (m, 4H), 2,5 (s-breed, 1H), 6,65 - 7,3 (m, 4H) ppm.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) : 19.388, 20.054, 20.236, 20.599, 20.781,
22.901, 31.746, 32.413, 33.140, 33.624,
34.412, 44.529, 45.074, 46.952, 48.285,
50.950, 80.332, 80.514, 115.772,
30 116.620, 120.497, 120.982, 124.919,
126.010, 128.070, 128.554, 129.401,
208.157, 208.642 ppm.

Voorbeeld 20

Volgens het algemene voorschrift AV-5 laat men
35 cycloheptanon met 4-(2-hydroxyfenyl) trans-3-buten-2-on reageren.

Men neemt het residu op in hete diisopropylether en werpt het na afkoelen ontstane neerslag weg. Uit de moederloog verkrijgt men door kristallisatie uit diisopropylether 0,46 g (6 %)

5 B/C-cis-5,6-dihydro 2-methyl 2,11-cycloheptano 2,6-methano 1-benzoxocin-4(3H)-on met smpt. 129°C.

Analyse voor $C_{17}H_{20}O_2$ (256, 3)

	C	H
berekend:	79,60	7,86
gevonden:	79,60	7,93

10 Molgew. 256 (ms)

1H -NMR ($CDCl_3$) : 1,3 - 2,1 (m, 10H), 2,2 (m, 2H), 2,6 (s, 2H), 2,7 (d, $J=3Hz$, 1H), 3,1 (m, 1H), 6,7 - 7,2 (m, 4H).

15 Uit de moederloog van de kristallisatie kunnen door kristallisatie uit methanol nog 0,46 g (6 %) van het B/C-transprodukt met smpt. 116°C worden geïsoleerd.

Voorbeeld 21

Volgens het algemene voorschrift AV-5 laat men 3,0 g 5,6-dihydro-2H-pyran-3(4H)-on met 4-(2-hydroxyfenyl)-trans-3-buten-2-on reageren en scheidt het residu met de chromatron (elutiemiddel petroleumether/ethylacetaat 6:4) Na herkristallisatie uit isopropanol verkrijgt men 0,62 g (8 %) B/C-trans 1H-3,4,4a,9a-tetrahydro 9a,10-propano 2,9-dioxa anthraceen-12-on met smpt. 144°C.

25 Analyse voor $C_{15}H_{16}O_3$ (244,3):

	C	H
berekend:	73,7	6,60
gevonden:	73,6	6,66

Molgew. 244 (ms)

30 IR(KBr): 2980, 1710, 1590 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$) : 1,6 - 2,3 (m, 4H), 2,35 - 2,7 (m, 2H), 2,85 - 3,4 (m, 3H), 3,4 - 3,8 (m, 2H), 3,9 - 4,3 (m, 1H), 6,6 - 7,3 (m, 4H) ppm.

35 ^{13}C -NMR($CDCl_3$) : 26.566 (t), 36.502 (d), 37.501 (c), 43.467 (t), 46.467 (t), 68.095 (t),

74.153 (t), 76.000 (s), 116.741 (d),
120.891 (d), 125.858 (s), 128.494 (d),
128.585 (d), 151.454 (s), 207.764 (s) ppm.

Voorbeeld 22

5 Volgens het algemene voorschrift AV-5 laat men
5,6-dihydro 2H-thiopyran-3(4H)-on met 4-(2-hydroxyfenyl) trans-3-
buten-2-on reageren en scheidt het residu (2,8 g) chromatografisch
(kolomchromatografie, kiezelgel 60, elutiemiddel petroleumether/
ethylacetaat 8:2). Men verkrijgt 4 frakties:

10 a) B/C-trans 3H-1,2,4a,9a-tetrahydro 9a,10-propano 9-oxa-4-thia-
anthracen-12-on kristalliseerde uit isopropanol met smpt.
131°C. Opbrengst 1,5 g (19,5 %).

Analyse voor C₁₅H₁₆O₂S (260,4)

	C	H	S
15 berekend:	69,2	6,20	12,31
gevonden:	69,0	6,19	12,41

Molgew. 260 (ms)

IR (KBr): 2940, 1710, 1590 cm⁻¹

20 ¹H-NMR (CDCl₃) : 1,65 - 2,0 (m, 3H), 2,0 - 2,3 (m, 1,5H),
2,4 - 2,6 (m, 1,5 H), 2,6-2,9 (m, 2,5H), 3,0-3,7
(m, 2,5H), 3,25 (m, 1H), 6,6 - 7,3 (m, 4H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃) : 25.930 (t), 29.353 (t), 37.077 (d),
37.665 (t), 43.559 (d), 44.559 (t),
46.528 (t), 78.817 (s), 116.559 (d),
25 120.800 (d), 124.768 (s), 128.070 (d),
129.675 (d), 151.424 (s), 207.461 (s) ppm.

b) B/C-cis-3H-1,2,4a,9a-tetrahydro 9a,10-propano 9-oxa 4-thia-
anthracen-12-on kristalliseerde uit ethylacetaat met smpt.
168°C in een opbrengst van 0,59 g (7,4 %).

30 Analyse voor C₁₅H₁₆O₂S (260,4)

berekend:	69,2	6,20	12,41
gevonden:	69,0	6,16	12,30

Molgew. 260 (ms)

35 IR (KBr): 2950, 1710, 1590 cm⁻¹

¹H-NMR: (CDCl₃) : 1,5 - 2,3 (m, 5H), 2,4 - 2,9 (m, 5H),

3,18 (q, J=3Hz, 1H), 3,62 (d, J=2Hz, 1H), 6,7 - 7,3 (m, 4H).

^{13}C -NMR (CDCl_3) : 21.569 (t), 28.323 (t), 37.835 (t), 38.471 (d), 42.439 (d), 50.405 (t), 54.191 (t), 73.486 (s), 116.287 (d), 120.800 (d), 121.587 (s), 128.615 (d), 128.615 (d), 151.090 (s), 205.825 (s).

5

c) B/C-trans 1H-3,4,4a,9a-tetrahydro 9a,10-propano 9-oxa 2-thia-anthracen-12-on kristalliseerde uit isopropanol met een smpt. 155°C in een opbrengst van 0,66 g (8,5 %).

10

Analyse voor $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ (260,4)

	C	H	S
berekend:	69,2	6,20	12,31
gevonden:	69,1	6,21	12,19

15

Molgew. 260 (ms)

IR (KBr): 2960, 1700, 1590 cm^{-1}

^1H -NMR (CDCl_3) : 2,0 - 2,3 (m, 3H), 2,4 - 2,8 (m, 6H), 3,0 (m, 1H), 3,0 (d, J=18Hz, 1H), 3,68 (d, J=18 Hz, 1H), 6,6 - 7,3 (m, 4H) ppm.

20

^{13}C -NMR (CDCl_3) : 28.414 (t), 29.686 (t), 37.683 (D), 38.259 (t), 39.137 (d), 125.768 (s), 128.039 (d), 128.282 (d), 151.757 (s) 207.824 (s) ppm.

d) B/C-cis-1H 3,4,4a,9a-tetrahydro 9a,10-propano 9-oxo 2-thiaanthracen-12-on kristalliseerde uit ethylacetaat met smeltpunt 197°C in een opbrengst van 0,06 g (0,8 %).

25

Analyse voor $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ (260,4)

	C	H	S
berekend:	69,2	6,20	12,31
gevonden:	69,1	6,21	12,34

30

Molgew. 260 (ms)

IR (KBr) 2960, 1710, 1590 cm^{-1}

^1H -NMR (CDCl_3) : 1,6 - 2,3 (m, 4H), 2,5 - 2,9 (m, 7H), 3,0 (m, 1H), 6,75 - 7,4 (m, 4H) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 27.657 (t), 28.414 (t), 38.925 (t),
29.046 (d), 39.713 (d), 50.678 (t),
53.767 (t), 73.153 (s), 116.741 (d),
121.133 (d), 121.860 (s), 128.585 (d),
129.039 (d), 151.514 (s), 206.310 (s) ppm.

Dezelfde stof wordt ook verkregen wanneer men
B/C-trans-1H 3,4,4a,9a-tetrahydro 9a,10-propano 9-oxa 2-thio
anthracen-12-on in tetrahydrofuran met geconcentreerd zoutzuur
behandelt (opbrengst 65 %).

Voorbeeld 23

Men roert 0,52 g (0,002 mol) B/C-trans-3H
1,2,4a,9a-tetrahydro 9a,10-propano 9-oxa 4-thia anthracen-12-on
met 1,6 ml H_2O_2 en 1,9 ml azijnzuur gedurende 30 min. bij
95°C. Het ontstane neerslag wordt geherkristalliseerd uit ethyl-
acetaat en bestaat uit 0,38 g (65 %) B/C-trans-3H
1,2,4a,9a-tetrahydro 9a,10-propano 9-oxa 2-sulfona anthracen-12-on
Analyse voor $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ (292,4)

	C	H	S
berekend:	61,6	5,52	10,97
gevonden:	61,5	5,62	10,86

Molgew. 292 (ms)

IR (KBr): 2930, 1705, 1590 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1,7 - 2,5 (m, 6H), 2,65 (d, $J = 1,5\text{Hz}$, 1H),
3,0 - 3,35 (m, 2H), 3,4 - 3,85 (m, 2H),
4,1 (q, $J=3\text{Hz}$, 1H), 6,7 - 7,3 (m, 4H) ppm

Voorbeeld 24

Men kookt 3,9 g (0,02 mol) 1,2,5,6-tetrahydro
1-acetyl 4-pyrrolidino-pyridine en 5,0 g (0,02 mol) 4-(2-methoxyethoxy-
methoxyfenyl) trans-3-buten-2-on aan een terugvloeikoeler onder
stikstof gedurende 24 uur in 30 ml tolueen. Dan voegt men 15 ml
bufferoplossing (azijnzuur/natriumacetaat/water 1:1:2) toe
en verwarmt opnieuw gedurende 4 uur. Men scheidt de tolueenlaag
af met verdund zoutzuur, verdunde loog en wast met water. Na
drogen dampst men in. Na reiniging aan de chromatron (elutiemiddel
methyleenchloride/ethylacetaat/isopropanol 20:80:5) verkrijgt men

0,55 g (7,4 %) van een kleurloze vloeistof van 7H-1,2,3,4,8,8a-hexahydro 8-(2-methoxyethoxymethoxyfenyl) 6-oxo-isochinoline 2-aceetamide.

5 Aan 1,5 g (0,04 mol) hiervan in 20 ml tetrahydrofuran voegt men 20 ml geconcentreerd zoutzuur toe. Na 4 dagen roeren bij kamertemperatuur damp men in vacuo in en reinigt aan de chromatron (loopmiddel methyleenchloride/ethylacetaat/isopropanol 20:80:5). Uit toluene/diisopropylether verkrijgt men B/C-cis 2H-1,4,4a,9a-tetrahydro 12-oxo 9a,10-propano 9-oxa 3-aza anthraceen 4-aceetamide in kristallijne vorm met smeltpunt 175°C

10 in een opbrengst van 0,64 g (56 %).

Analyse voor $C_{17}H_{19}NO_3$ (285,3)

	C	H	N
berekend:	71,6	6,71	4,91
15 gevonden:	71,6	6,73	4,83

Molgew. 285 (ms)

IR (KBr) : 2900, 1705, 1630, 1580 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$) : 1,65 - 2,1 (m, 3H), 2,2 (s, 3H),
2,3 - 2,8 (m, 5H),
20 3,0 - 3,3 (m, 2H), 3,5 - 3,7 (m, 1H),
4,3 - 4,8 (m, 1H), 6,7 - 7,3 (m, 4H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 21.205 (q), 35.926 (d), 37.622 (t),
38.228 (d), 41.681 (t), 42.227 (t),
50.344 (t), 53.071 (t), 75.001 (s),
25 116.499 (d), 121.587 (s), 121.587 (d),
128.797 (d), 129.039 (d), 151.211 (s),
170.294 (s), 206.098 (s).

F. Werkwijze ter bereiding van ketonen van de algemene formule 4 uit enaminen

30 Algemene voorschrift AV-6:

I. Men kookt 0,02 mol vers gedestilleerd enamine met 0,02 mol vers gedestilleerd enon van de algemene formule 5 in 30 ml toluene gedurende 24 uur onder stikstof aan een terugvloeikoeler. Dan voegt men 15 ml bufferoplossing (azijnzuur/
35 natriumacetaat/water 1:1:2) toe en verwarmt 4 uur. Men scheidt

de tolueenlaag af, wast met verdund zoutzuur, verdunde natronloog en water, droogt en dampt in op de roterende verdamper.

5 II. Men lost 0,004 mol van de aldus verkregen verbinding op in 20 ml THF en druppelt 10 ml geconcentreerd zoutzuur toe. Vervolgens roert men 4 uur bij kamertemperatuur en dampt in vacuo in.

Voorbeeld 25

4-(2-methoxyethoxymethoxyfenyl) 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydronaftalin-2-on

10 Men laat 3,0 g (0,02 mol) pyrrolidino-cyclohexaan-(1) met 5,0 g (0,02 mol) 4-(2-methoxyethoxymethoxyfenyl) trans-3-buten-2-on reageren volgens AV-6 (I) en zuivert het residu aan de chromatron (kieselgel 60 PF 254, laagdikte 4 mm (elutiemiddel petroleumether/ethylacetaat 8:2). Men verkrijgt een kleurloze
15 vloeistof in een opbrengst van 1,9 g (29 %). Het produkt wordt geïdentificeerd door dunnelaagchromatografie (petroleumether/ethylacetaat 8:2) en NMR-spectroscopisch aan de hand van een authentiek monster.

Voorbeeld 26

20 B/C-trans 1,2,3,4,4a,9a-hexahydro 4a,9-propanoxanthen-12-on

Men laat 1,32 g (0,004 mol) van de verbinding uit voorbeeld 25 reageren volgens AV-6 en herkristalliseert het residu uit methanol. Het zijn kleurloze naalden met
25 smeltpunt 141°C in een opbrengst van 0,85 g (87,8 %).

Analyse voor C₁₆H₁₈O₂ (242,3)

	C	H
berekend:	79,3	7,49
gevonden:	79,2	7,80

30 Molgew. 242 (ms)

IR (KBr): 2970, 1710, 1590 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) : 0,8 - 2,0 (m, 8H), 2,1 (m, 1H), 2,35 - 2,8 (m, 4H), 3,0 (m, 1H), 6,7 - 7,35 (m, 4H).

^{13}C -NMR (CDCl_3) : 20.559 (t), 25.082 (t), 26.597 (t),
37.986 (t), 39.076 (d), 39.561 (d),
50.769 (t), 54,222 (t), 76.576 (s),
116.378 (d), 120.679 (d), 122.678 (s),
5 128.191 (d), 129.099 (d), 151.878 (s),
207.673 (s).

C o n c l u s i e s

1. 2,3,4,5,6,7-hexahydro 2,7-methano 1,5-benzoxa-
zonine resp. -1,4-benzoxazonine-verbindingen van de algemene
formule 1, waarin

5 R_1 een waterstofatoom of een C_{1-4} alkylgroep
is of samen met R_5 of R_5 , staat voor
 $-(CH_2)_n-$ of $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_o$
waarbij n 2, 3 of 4 is en m en o is 0, 1, 2 of 3 en waarbij
 $m + o = 1, 2$ of 3 kan zijn,

10 Z een zuurstof- of zwavelatoom, SO_2 of NR_{10} ,
waarbij R_{10} een waterstofatoom, een C_{1-4} alkyl- of C_{2-5} acylgroep
is,

R_2 of R_2 , een waterstofatoom of een C_{1-4}
alkylgroep, waarbij tenminste één van deze resten een waterstof-
15 atoom voorstelt,

R_3 of R_3 , een waterstofatoom, een C_{1-4} alkyl-
of fenylgroep, waarbij tenminste één rest een waterstofatoom
voorstelt,

20 R_4 een waterstof- of halogeenatoom, een C_{1-2}
alkoxygroep, C_{1-4} alkylgroep of hydroxygroep, waarbij de
substituent zich op de ortho- of paraplaats ten opzichte van
de zuurstof kan bevinden,

R_5 of R_5 , een waterstofatoom of samen met R_1
een $-(CH_2)_n-$ of $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_o$ groep voorstelt, waarbij
25 n , m , o en Z de boven aangegeven betekenissen hebben,

R_6 een waterstof of een C_{1-4} alkylgroep
en

X een NR_7 en Y een groep CH_2 of X voor CH_2 en Y
voor NR_7 staan, waarbij R_7 een waterstofatoom of een C_{1-4}
30 alkylgroep voorstelt,
of de farmaceutisch verdraagbare zuuradditiezouten ervan.

2. Verbindingen volgens conclusie 1 van de
algemene formule 1, waarin X voor NR_7 en Y voor CH_2 staan.

3. Verbindingen volgens conclusie 2 van de
35 algemene formule 1A, waarin R_1 waterstof of een C_{1-4} alkylgroep

en R_2 , R_2' , R_3 en R_3' , de in conclusie 1 gegeven betekenissen hebben.

5 4. Verbindingen volgens conclusie 1 van de formule 1b, waarin R_2 , R_2' en R_4 de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben; R_5 waterstof of een C_{1-4} alkylgroep en R_6 waterstof voorstelt.

10 5. Verbindingen volgens conclusie 1 van de algemene formule 1, waarin R_1 waterstof of samen met R_5 , de groep $-(CH_2)_n-$ voorstelt, R_2 waterstof of een C_{1-4} alkylgroep, R_2' , R_3 , R_3' en R_5 waterstof, R_4 waterstof of een C_{1-2} alkoxygroep, R_5 een waterstofatoom of samen met R_1 een groep $-(CH_2)_n-$ voorstelt, R_6 waterstof of een C_{1-4} alkylgroep en X en Y de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben.

15 6. 2,3,4,5,6,7-hexahydro 2-methyl 2,7-methano 1,5-benzoxazone.

7. 2,3,4,5,6,7-hexahydro 2,6-dimethyl 2,7-methano 1,5-benzoxazone.

8. Werkwijze ter bereiding van verbindingen volgens een der formules 1-7, met het kenmerk, dat men

20 A) een verbinding van de algemene formule 4 waarin R_1 , R_2 , R_2' , R_3 , R_4 , R_5 en R_6 de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben, laat reageren met hydroxylamine tot het overeenkomstige oxim en het oxim in tegenwoordigheid van een katalysator omlegt tot een lactam van de algemene formule 1, 25 waarin X en Y telkens onafhankelijk van elkaar NH of CO voorstellen, of een verbinding van de algemene formule 4 met stikstofwaterstofzuur in tegenwoordigheid van een katalysator laat reageren tot een lactam van de algemene formule 1, waarin X en Y telkens onafhankelijk van elkaar NH of CO voorstellen,

30 B) De aldus verkregen lactamen van de algemene formule 1 reduceert en

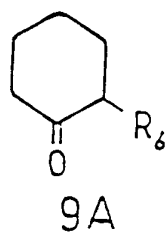
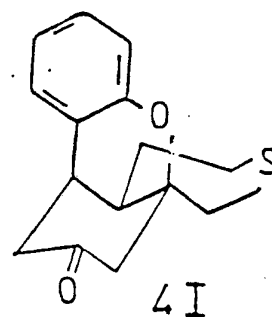
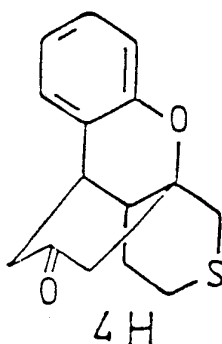
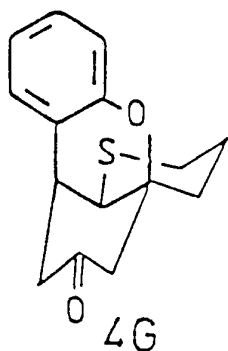
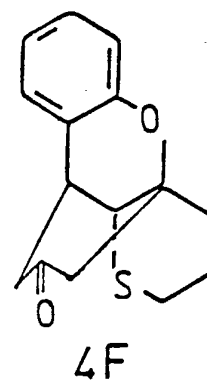
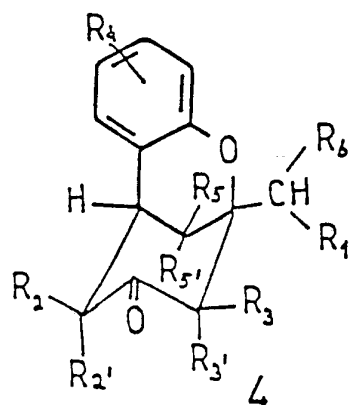
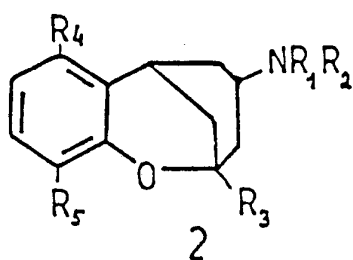
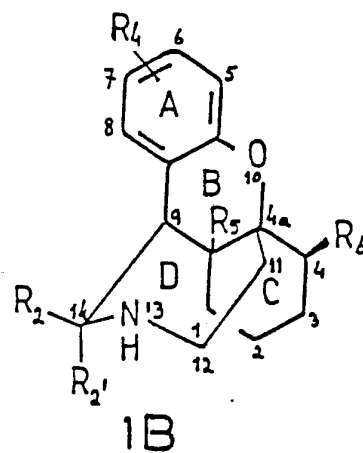
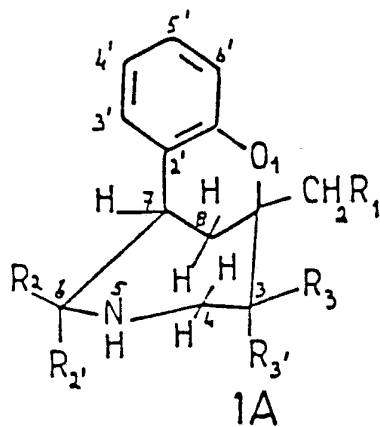
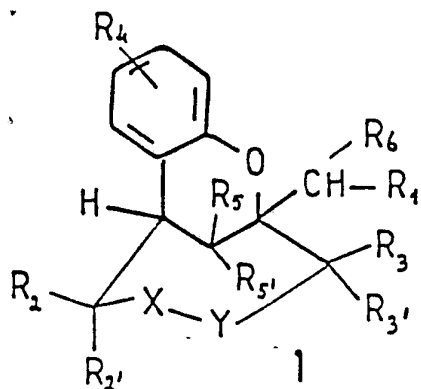
C) de aldus verkregen verbindingen van de formule 1 desgewenst aan stikstof alkyleert en

35 D) desgewenst de aldus verkregen verbinding van de formule 1 omzet in een zuuradditiezuur.

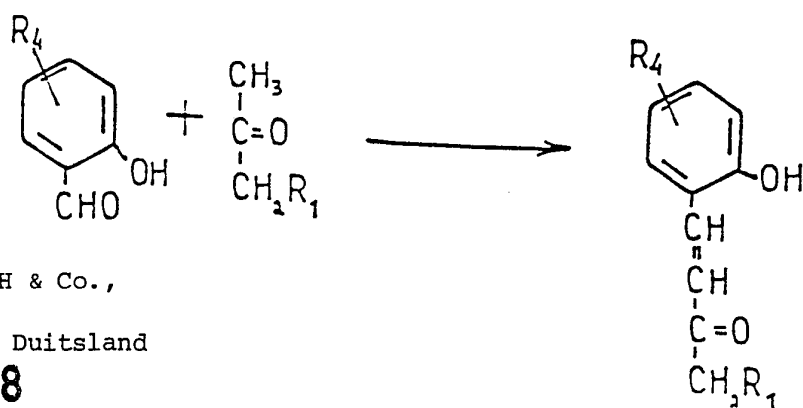
9. Farmaceutische preparaten, die tenminste één verbinding bevatten volgens een der conclusies 1-7 en/of een verbinding van de algemene formule 4 eventueel in combinatie met gebruikelijke dragers en/of toevoegsels.

5 10. Verbindingen van de algemene formule 4 waarin R_1 , R_2 , $R_{2'}$, R_3 , $R_{3'}$, R_4 , R_5 , $R_{5'}$ en R_6 de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben, ter toepassing bij een werkwijze voor de chirurgische of therapeutische behandeling van het menselijk of dierlijk lichaam.

10 11. Verbindingen van de algemene formule 1, waarin R_1 , R_2 , $R_{2'}$, R_3 , $R_{3'}$, R_4 , R_5 , $R_{5'}$ en R_6 de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben en X voorstelt NH en Y voorstelt CO of X voorstelt CO en Y voorstelt NH.

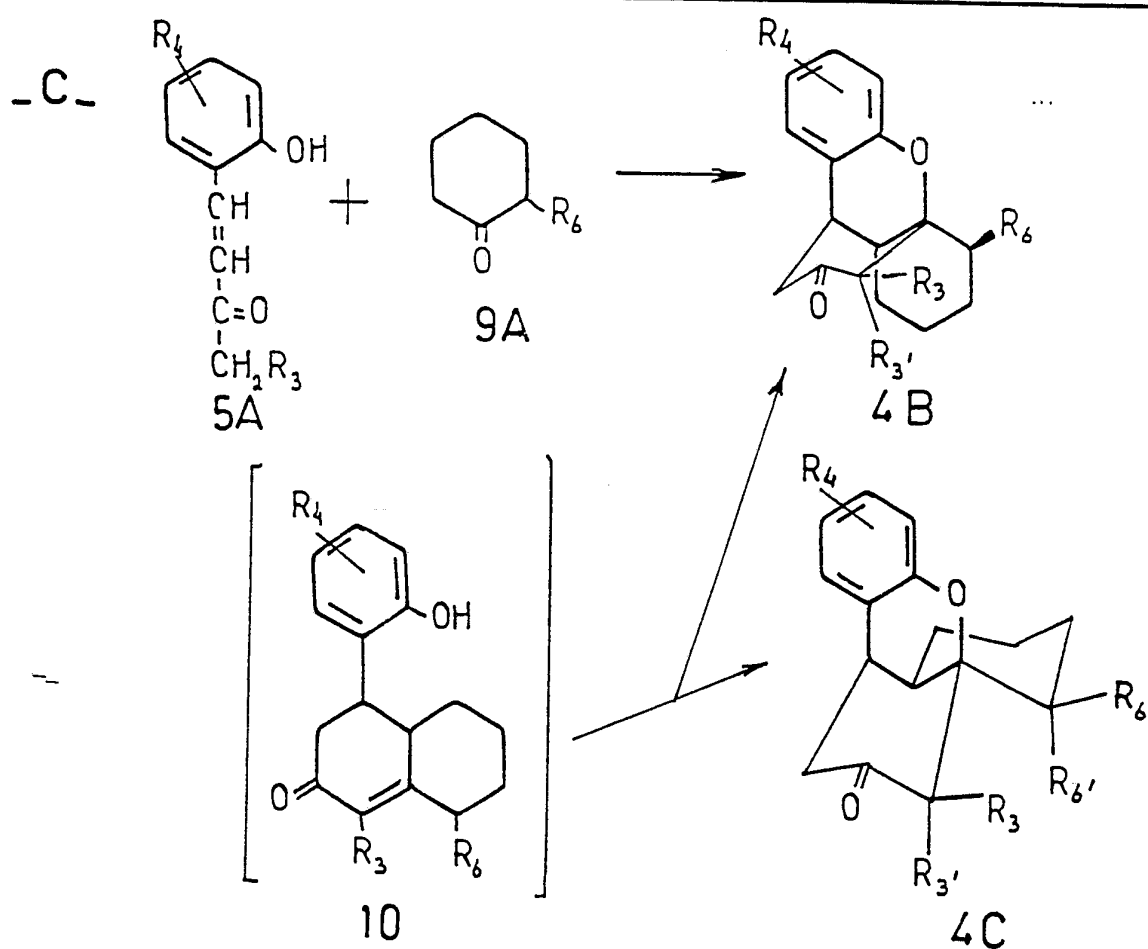
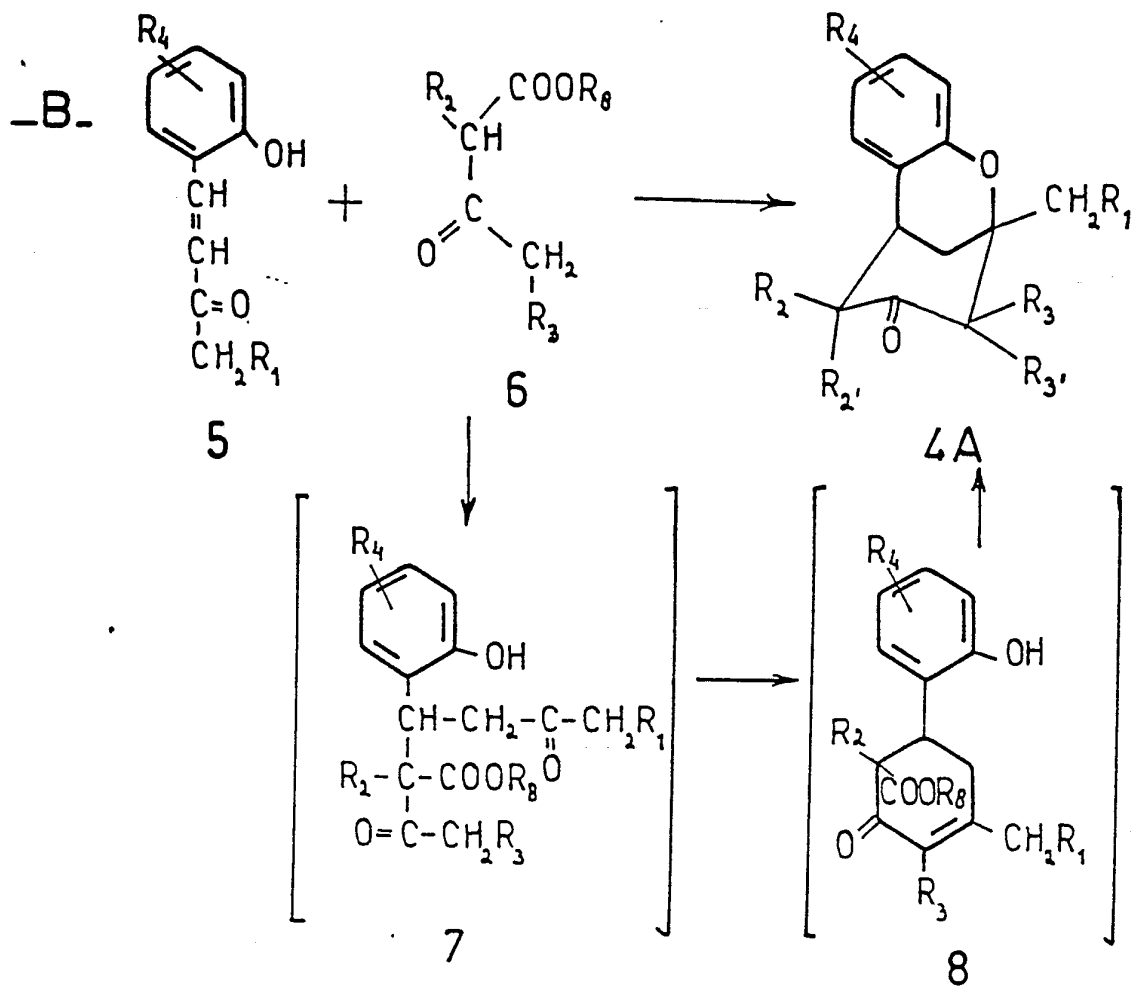


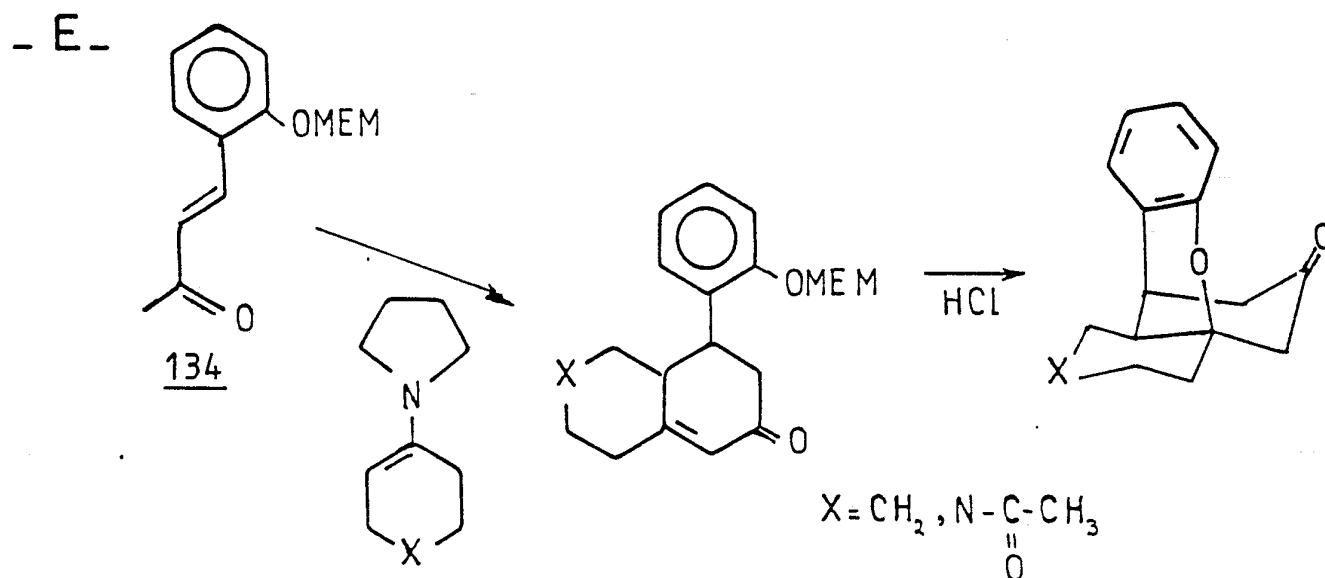
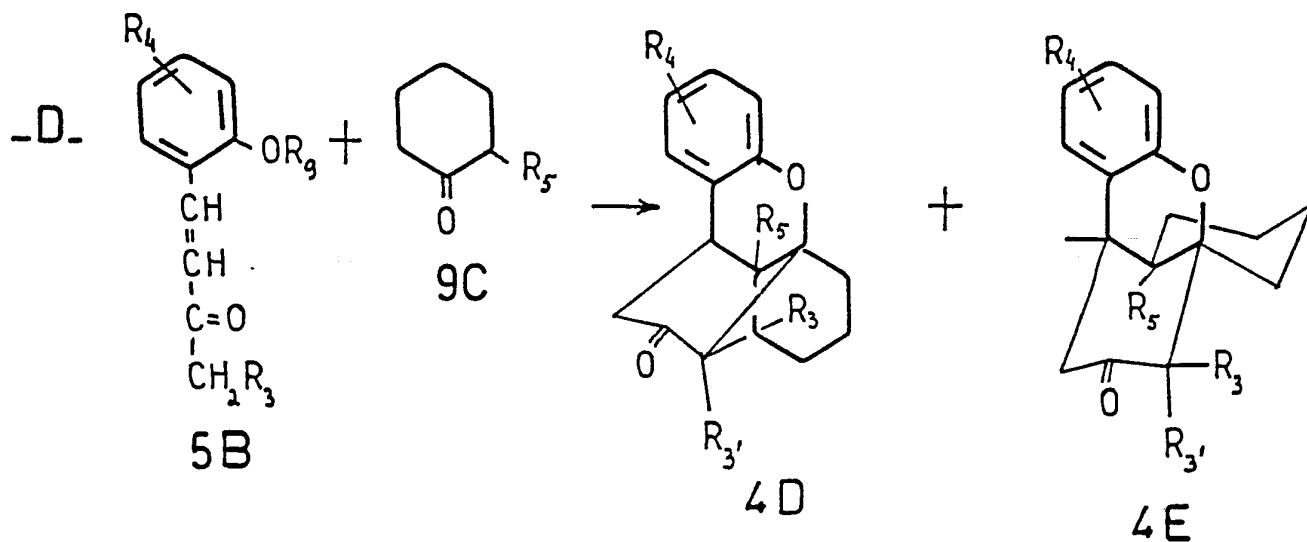
- A -



Dr. Madaus GmbH & Co.,
Keulen,
Bondsrepubliek Duitsland

870 193 8





Dr.Madaus GmbH & Co., Keulen, Bondsrepubliek Duitsland

870 1938