

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 159428 B



(21) Patentansøgning nr.: 1473/82

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> C 07 D 223/20

(22) Indleveringsdag: 31 mar 1982

(41) Alm. tilgængelig: 02 okt 1982

(44) Fremlagt: 15 okt 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 01 apr 1981 DE 3113094

(71) Ansøger: \*BASF AKTIENGESSELLSCHAFT; Carl-Bosch-Strasse 38; 6700 Ludwigshafen, DE

(72) Opfinder: Gerd \*Steiner; DE, Ludwig \*Friedrich; DE, Dieter \*Lenke; DE

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 11-piperazinylcarbonylmethylen-5,6-dihydromorphantridin-6-oner

(56) Fremdragne publikationer

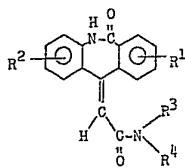
DK ans. nr. 1886/80

(57) Sammendrag:

aminnitrogenatomet kan være substitueret med en alkyl-gruppe eller være en bestanddel af en 5- til 7- leddet mættet ring, der kan indeholde et yderligere nitrogen- eller oxygenatom, idet nitrogenatomet kan være substitueret med en alkyl-, hydroxyalkyl eller eventuelt substitueret phenylgruppe,  $R^4$  betegner det for  $R^3$  angivne eller et hydrogenatom, eller  $R^3$  og  $R^4$  er sammen med det forbindende nitrogenatom er en 5- til 7- eventuelt alkyl substitueret mættet ring, der yderligere kan indeholde et oxygen- eller eventuelt med alkyl-, cycloalkyl-, hydroxyalkyl-, alkoxyalkyl eller med fluor, chlor, methoxy eller methyl substitueret phenylgruppe i nitrogenatomet, eller foreligge i form af N-oxidet; og/ eller fysiologisk acceptabel syreadditionssalte heraf, fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formel II

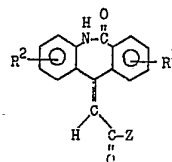
1473-82

5,6-dihydro-11-alkylen-morphantridin-6-oner med formel I



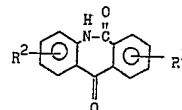
I

hvor  $R^1$  og  $R^2$  er hydrogen-, halogenatomer, alkyl- eller trifluormethylgrupper,  $R^3$  er en alkyl-, cycloalkyl- eller cycloalkylmethylgruppe, idet cycloalkyl-ringen kan indeholde et eventuelt med alkyl substitueret nitrogenatom eller foreligge i form af N-oxidet; en hydroxyalkyl-, alkoxy-, og aminoalkylgruppe, idet



II

hvor  $R^1$  og  $R^2$  er som ovenfor, og Z er en nucleofugal fraspaltningssgruppe, med en amin  $HNR^4$ , idet  $R^3$  og  $R^4$  er som ovenfor, eller ved omsætning af en 5,6-dihydro-morphantridin-6,11-dion med formel V



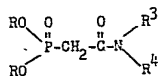
V

hvor  $R^1$  og  $R^2$  er som ovenfor, med et fosfonat med formel VI

DK 159428 B

fortsættes

1473-82



VI

hvor  $R$  er en alkylgruppe, og  $R^3$  og  $R^4$  er som ovenfor, under Wittig-reaktionsbetingelser i et inert opløsningsmiddel i nærværelse af et molekvalent base ved temperaturer fra 20 - 80 °C, hvorefter den fremstillede forbindelse eventuelt adskilles i de enkle isomer eller overføres til et fysiologisk acceptabelt syreadditionssalt.

Forbindelserne er lægemidler med virkning overfor mavesår.

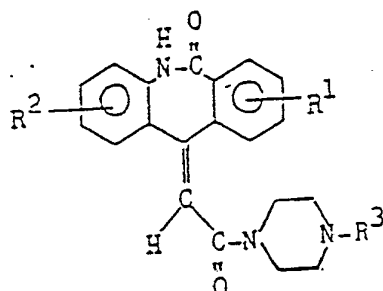
Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af 11-piperazinyllcarbonylmethylen-5,6-dihydromorphantridin-6-oner som lægemidler.

5 Det er velkendt, at tricycliske ringsystemer af typen 5,11-dihydro-6H-pyrido[2.3-b][1.4]benzodiazepin-6-oner er i besiddelse med værdifulde egenskaber (Arzneim.-Forsch. 27, 356 (1977); DE-OS 27 25 501, som kan anvendes ved behandlingen af mave- og duodenaleulcera.

10 Yderligere kendes fra DE-OS 27 24 478 i 11-stillingen substituerede 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-oner, der er i besiddelse af en ulcushæmmende og og spasmolytisk virkning. Herudover beskriver EP-OS 19157 15 5,6-dihydro-11-alkylen-morphantridin-6-oner, der er mellemprodukter ved fremstillingen af lægemidler. Endelig beskriver dansk patentansøgning 1886/80 6-substituerede 11-alkylenmorphantridiner, der er lægemidler med sedativ, analgesisk og anticholinerg virkning.

20 Det har nu vist sig, at de ovennævnte 11-piperazinyllcarbonylmethylen-5,6-dihydromorphantridin-6-oner med formel I

25



I

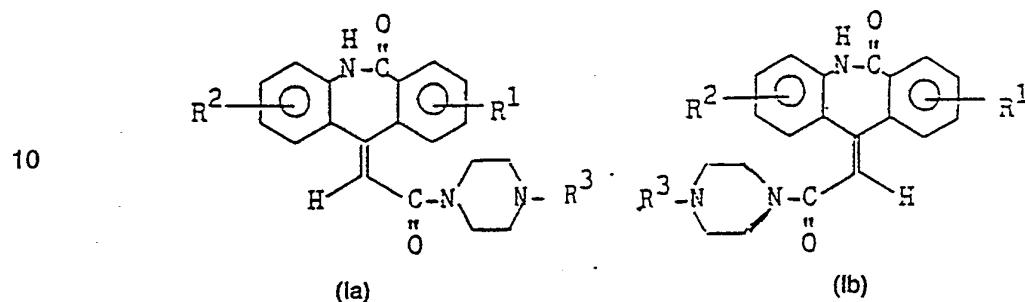
30

hvor

35  $R^1$  og  $R^2$  betegner hydrogen, chlor eller alkylgrupper med 1 til 3 C-atomer, og  $R^3$  betegner hydrogen eller alkyl med 1 til 3 C-atomer, og/eller physiologisk acceptable syre-

additionssale hraf, er i besiddelse af værdifulde farmakologiske egenskaber.

De omhandlede forbindelser med formlen I kan foreligge  
5 som cis-trans-isomere Ia og Ib:



15  $R^3$  er fortrinsvis en ethyl- specielt en methylgruppe.

Følgende forbindelser skal nævnes som særlig virksomme:

20 cis-11-(4-methyl-piperazin-1-yl)-carbonylmethylen-5,6-dihydromorphantridin-6-on

cis,trans-11-(4-methyl-piperazin-1-yl)-carbonylmethylen-5,6-dihydromorphantridin-6-on

25 cis,trans-11-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-carbonylmethylen-5,6-dihydromorphantridin-6-on

cis,trans-2-chlor-11-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-carbonylmethylen-5,6-dihydromorphantridin-6-on

30

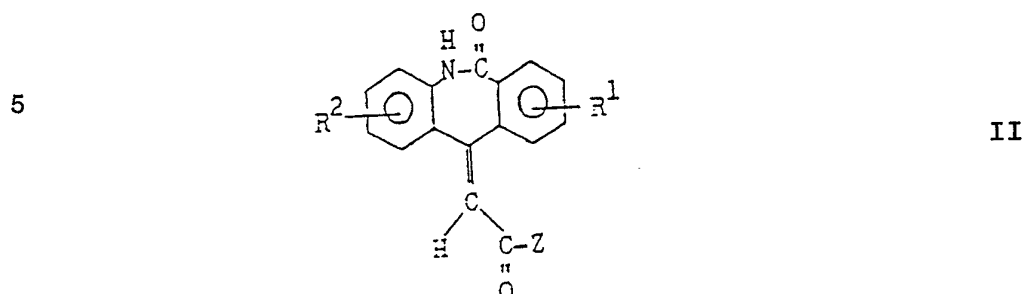
cis-trans-2-methyl-11-(4-methyl-piperazin-1-yl)-carbonylmethylen-5,6-dihydromorphantridin-6-on.

Blandt disse forbindelser er cis-isomerene de foretrukne.

35

De omhandlede forbindelser med formlen I fremstilles ved at man på i og for sig kendt måde

a) omsætter en forbindelse med formel II

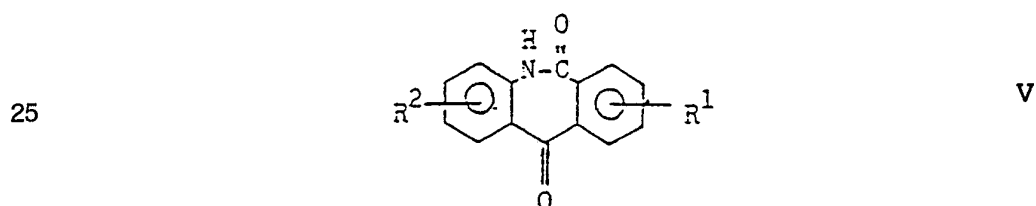


10 hvori  $R^1$  og  $R^2$  har ovenfor angivne betydninger, og Z betegner en nucleofugal fraspaltningsgruppe, med en piperazin med formlen IIa

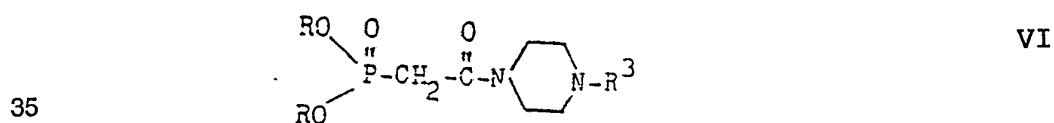


hvor  $R^3$  har ovenfor anførte betydninger, eller

20 b) omsætter en 5,6-dihydromorphantridin-6,11-dion med formel V



30 hvori  $R^1$  og  $R^2$  har ovenfor anførte betydninger, med et phosphonat med formel VI



hvor  $R$  betegner en alkylgruppe med 1 til 3 C-atomer, og  $R^3$  har ovenfor anførte betydninger, under Wittig-reaktionsbetingelser i et inert opløsningsmiddel i nærværelse af et molækvivalent af en base ved temperaturer fra 20 til 80 °C, og at man eventuelt adskiller den fremstillede forbindelse i de rene cis- og trans-isomere, og/eller at man eventuelt overfører til et syreadditionssalt af en physiologisk acceptabel syre.

10

Som den nucleofugale fraspaltningsgruppe  $Z$  kommer halogenatomer, specielt chloratomer på tale.

Omsætningen a) sker hensigtsmæssigt i nærværelse af et molækvivalent af en tertiær amin som f.eks. triethylamin i et inert opløsningsmiddel, som f.eks. en cyclisk mættet ether specielt tetrahydrofuran eller dioxan, eller i et polært aprotisk opløsningsmiddel, fortrinsvis dimethylformamid, ved temperaturer fra 0 til 150 °C, fortrinsvis 20 til 80 °C, og den er sædvanligvis løbet til ende i løbet af fra 3 til 10 timer.

Eventuelt kan også arbejdes i nærværelse af et overskud af den anvendte amin med formlen IIa, der samtidigt tjener som opløsningsmiddel og eventuelt som syrebindende middel.

Omsætningen b) udføres fortrinsvis i dimethylformamid som opløsningsmiddel. Som baser egner sig specielt natriumalkoholat, natriumhydrid, natriumamid eller en metalorganisk forbindelse som f.eks. *n*-butyl-lithium.

Forbindelserne med formlen I fås som regel i form af krystaller og kan renses ved omkrystallisation med sædvanlige organiske opløsningsmidler, fortrinsvis med en lavere alkohol som ethanol eller med en lavere ester, fortrinsvis eddikesyreethylester, eller kan renses ved hjælp

af søjlekromatografi.

Phosphonaterne med formlen VI kan, dersom de ikke er kendte, fremstilles ved hjælp af Arbusow-reaktionen ud  
5 fra det tilsvarende halogenalkylsyreamid og trial kylphosphit.

Cis- og transisomerblandingen kan adskilles ved hjælp af fraktioneret krystallisation eller ved hjælp af søjlekro-  
10 matografi. Den fraktionerede krystallisation kan udføres i en lavere ester, fortrinsvis eddikesyreethylester eller i en lavere monovalentalkohol som methanol eller ethanol. Adskillelsen ved hjælp af søjlekromatografi udføres specielt på kiselgel med methylenchlorid eller med en blanding af methylenchlorid og methanol i rumfangsforholdet  
15 99:1 til 85:15.

Undersøgelsen af de enkelte isomere sker f.eks. ved hjælp af røntgenstrukturanalyse.

20 Eventuelt overføres de fremstillede omhandlede forbindelser til syreadditionssaltene af fysiologisk acceptable syrer. Som almindelige fysiologiske acceptable organiske eller uorganiske syrer kan f.eks. nævnes saltsyre, hydrogenbromidsyre, phosphorsyre eller svovlsyre og som organiske syrer f.eks. oxalsyre, maleinsyre, fumarsyre, mælkesyre, vinsyre, æblesyre, citronsyre, salicylsyre, adipinsyre eller benzoesyre eller således som beskrevet i Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, side 1 til 5  
25 (1977).  
30

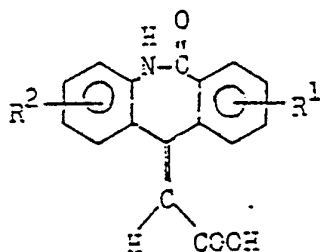
Syreadditionssaltene fremstilles sædvanligvis på i og for sig kendt måde ved blanding af den fri base eller en opløsning heraf med den tilsvarende syre eller ved opløsning i et organisk opløsningsmiddel, f.eks. i en lavere alkohol som methanol, ethanol eller propanol eller i en lavere keton som acetone, methylethylketon eller methyl-

isobutylketon eller i en ether som diethylether, tetrahydrofuran eller dioxan. For at forbedre krystaludskillelsen kan også anvendes blandinger af nævnte opløsningsmidler.

5

Udgangsforbindelserne med formlen II fås ved at man overfører en cis-trans-11-carbonylmethylen-5,6-dihydromorphantridin-6-on med formlen III

10



III,

15

hvor  $R^1$  og  $R^2$  har ovenfor anførte betydninger, på sædvanlig måde til carboxylsyrehalogenidet med overskud af thionylchlorid ved stuetemperatur.

20

Forbindelserne med formlen III fås ved forsæbning af den tilsvarende ester (DE-OS 29 18 832) med alkoholisk alkali ved 40 til 90 °C.

25

De omhandlede forbindelser og deres fysiologiske acceptable syreadditionssalte er farmakologiske lægemidler, der er egnede til behandling af sygdomme, der skyldes en patologisk forøget mavesaftsekretion f.eks. ved mave- og duodenalulcera.

30

Hæmningen af mavesyresekretionen viser sig ved en stigning af maveslimhindens pH-værdi. Den er undersøgt på grupper af 5 voksne hun-Sprague-Dawley-rotter (der vejer 160-180 gram). Dyrene fik ingen foder i 48 timer (vand ad libitum) og forbehandlede med forskellige doser af prøveforbindelser (subcutant).

35

Efter 1 times forløb narkotiseredes dyrende med Na-hexobarbital (46,4 mg/kg intravenøst). Herefter indførtes en pH-elektrode (Philips-Specialelektrode type CJP) i maven, og pH-værdien af maveslimhindens overflade målt  
5 (pH-værdi hos ubehandlede dyr:  $1,40 \pm 0,02$ ;  $N = 200$ ). Ud fra den lineære regression mellem den tilførte dosis' logaritme og pH-værdiens tilvækst bestemtes som ED 0,75 den dosis, der i forhold til ubehandlede kontroldyr be-

10 virkede en gennemsnitlig pH-tilvækst på 0,75.  
Undersøgelserne af den antiulcerogene virkning udførtes på grupper af 10 hun-Sprague-Dawley-rotter (der vejede 160-180 gram) ved indgift af 1 mg/kg reserpin intraperitonealt, hvorefter de forblev i 18 timer uden foder (vand  
15 ad libitum). Herefter fik dyrene 21,5 mg/kg indomethacin intraperitonealt og prøveforbindelsen peroralt, og herefter holdtes de 6 timer ved en temperatur på 8 °C, hvorefter de aflivedes. Maverne udtoges, og størrelsen af den ulcerøse slimhindelæsion bestemtes. Ud fra den lineære  
20 regression mellem den tilførte dosis' logaritme og den relative formindskelse af ulcerationernes overflade i forhold til kontroldyrene bestemtes som ED 50% den dosis, der bevirkede en formindskelse af ulcusfladen med 50%.

25 For at fastslå de anticholinerge bivirkninger (mydriasis, spythæmning) fik grupper på 5 til 10 hun-Sprague-Dawley-rotter (160-200 gram) forsøgsforbindelsen subcutant. Efter 1 times forløb målttes pupildiameteren. Herefter fik  
30 dyrene 0,6 mg/kg carbachol intraperitonealt. Efter 5 minutters forløb opsugedes den ved hjælp af carbacholstimuleringen secernerede spytmængde ved hjælp af 4 cm brede strimler af universalindikatorpapir (Merck). Som mål for spytsekretionen anvendtes den ved hjælp af det alkaliske  
35 spyt blåfarvede flade af indikatorpapiret. En hæmning af spytsekretionen på grund af forsøgsforbindelsen sås, når den blåfarvede del af papiret var mere end 50% mindre end fladen fra kontroldyrene. Bedømmelsen af den lineære af-

hængighed mellem logaritmen til doserne og hyppigheden af  
snytsekretionshæmningen blev foretaget som et alternativ  
ved hjælp af probitanalyse. Som  $ED_{50}$  bestemtes den dosis,  
der med en relativ hyppighed på 50% hæmmede snytsekretio-  
nen.

Ved den mydriatiske virkning findes lineære regressioner  
mellem dosislogaritmerne og pupildiameterens tilvækst i  
mm ud fra hvilken som  $ED$  2 mm den dosis beregnedes, som  
forøgede pupildiameteren med 2 mm.

Som referenceforbindelse anvendtes Pirenzepin (5,11-dihy-  
dro-11-[(4-methyl-1-piperaziny1)-acetyl]-6H-pyrido-  
[2,3,b] [-1,4]-benzodiazepin-6-on; DE-PS 1 795 183).

De omhandlede forbindelser bevirker en hæmning af mave-  
syresekretionen, som kommer til udtryk ved en dosisaf-  
hængig forøgelse af maveslimhindens overflade pH-værdi  
(tabel 1). Yderligere hæmmer de dannelsen af maveulcera  
(tabel 2). I begge forsøg overgår de omhandlede forbin-  
delser det kendte lægemiddel Pirenzepin (DE-PS 1 795 183)  
Herudover er forbindelserne i besiddelse af en højere  
virkningsspecifitet end Pirenzepin, der viser sig som en  
væsentlig større afstand mellem de sekretionshæmmende  
doser og de doser, der fremkalder uønskede anticholinerge  
bivirkninger som mydriasis og spythæmning (tabel 1).

Tabel 1

Hæmning af mavesekretionen og anticholinerg virkning hos rotter

5

|    | Forsøgsmodel                 |                     | Eks. 1    | Eks. 1 | Pirenzepin |
|----|------------------------------|---------------------|-----------|--------|------------|
|    |                              |                     | cis/trans | cis    |            |
| 10 | Hæmning af mavesyresekretion | ED 0,75             | 0,055     | 0,032  | 0,086      |
|    |                              | R.V.                | > 1,6     | 2,7    | 1,0        |
|    | Mydriatisk virkning          | ED 2 mm             | > 215     | 198    | 1,6        |
|    |                              | ED 2 mm/<br>ED 0,75 | > 3900    | 6200   | 19         |
| 15 | Spythæmmende virkning        | ED 50/<br>ED 0,75   | 1800      | 1600   | 23         |

Appl. s.c.; R.V. = relativ virkning  
Virksom dosis i mg/kg

20

Tabel 2

Antiulcerogen virkning hos rotter

25

| Eksempel    | ED 50% mg/kg | R.V. |
|-------------|--------------|------|
| 1 cis/trans | 2,1          | 3,1  |
| 1 cis       | 1,7          | 3,8  |
| Pirenzepin  | 6,5          | 1,0  |

30

App.: per os; R.V. = relativ virkning

35

De omhandlede forbindelser kan formuleres som lægemidler, der indeholder en forbindelse med formlen I eller et fysiologisk acceptabelt syreadditionssalt heraf til behandling af sygdomme, der skyldes fra en patologisk forøget mavesaftsekretion.

De omhandlede forbindelser kan anvendes i sædvanlige galeniske anvendelsesformer som faste eller flydende f.eks. som tabletter, kapsler, pulvere, granulater, dragéer eller opløsninger. Disse præparater fremstilles på sædvanlig måde. Til dette formål kan de aktive forbindelser blandes med sædvanlige galeniske hjælpestoffer som tal-kum, gummi-arabicum, saccharose, lactose, majs- eller kornstivelse, kartoffelmel, magnesiumstearat, alginater, tragakant gummi, carraghenater, polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidin, vandige eller ikke-vandige bærestoffer, befugtningsmidler, dispergeringsmidler, emulgatorer og/eller konserveringsmidler (L.G. Goodman, A. Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics). De således fremstillede præparater indeholder sædvanligvis den aktive forbindelse i en mængde på fra 0,001 til 99 vægt-%.

De foretrukne præparater består i applikationsformer, der er egnede til peroral indgift. Sådanne applikationsformer er f.eks. tabletter, filmtabletter, dragéer, kapsler, piller, pulvere, opløsninger, suspensioner eller depot-former. Også parenterale præparater som infusionsopløsninger kan anvendes. Yderligere kan som præparater f.eks. også nævnes suppositorier.

Tilsvarende tabletter kan f.eks. fremstilles ved blanding af den aktive forbindelse med velkendte hjælpestoffer som f.eks. inerte fortyndingsmidler som dextrose, sukker, sorbit, mannit, polyvinylpyrrolidin, calciumcarbonat, calciumphosphat eller mælkesukker, med henfaldsmidler som majsstivelse eller alginsyre, med bindemidler som stivelse eller gelatine, med glidemidler som magnesiumstearat

eller talkum og/eller med midler til opnåelse af en depotvirkning som f.eks. carboxylpolymethylen, carboxymethylcellulose, celluloseacetatphthalat eller polyvinylacetat. Tabletterne kan også bestå af flere lag.

5

På samme måde kan dragéer fremstilles ved overtræk af kerner, der er fremstillet analogt med tabletter, med sædvanlige dragé-overtræk og midler, der anvendes hertil, som f.eks. kollidon eller shellak, gummi arabicum, tal-  
10 kum, titandioxid eller sukker. Til dette formål kan dragéovertrækkene bestå af flere lag, idet der anvendes de under tabletter nævnte hjælpestoffer.

Opløsninger eller suspensioner med de omhandlede forbindelser kan yderligere indeholdende smagsforbedrende mid-  
15 ller som vanilin eller orangeekstrakt. De kan yderligere indeholde suspensionsstoffer som natriumcarboxymethylcellulose eller konserveringsmidler som p-hydroxybenzoat. Kapsler, der indeholder de aktive forbindelser, kan frem-  
20 stilles ved at man blander den aktive forbindelse med et inert bærestof som f.eks. mælkesukker eller sorbit og indkapsler i gelatinekapsler. Egnede suppositorier kan f.eks. fremstilles ved blanding med til dette formål egnede bæremidler som neutralfedter eller polyethylenglykol  
25 eller derivarer heraf.

Doseringen af de omhandlede forbindelser afhænger af patientens alder, tilstand og vægt samt af indgiftsmåden. Som regel andrager den daglige virksomme dosis fra 5 til  
30 100, fortrinsvis fra 10 til 80 mg.

Opfindelsen belyses nærmere i følgende udførelseseksempler. Smeltepunkterne af cis,trans-isomerblandingerne kan udvise svingninger afhængig af cis-trans-mængdeforholdet.

35

EKSEMPEL 1Cis- og trans-11-(4-methylpiperazin-1-yl)-carboxylmethylen-5,6-dihydromorphantridin-6-on

5

## A. Fremstilling af udgangsforbindelsen

30,0 g (108 mM) 11-carboxymethoxymethylen-5,6-dihydromorphantridin-6-on i 150 ml ethanol tilsættes 200 ml 10 procentig natronlud og omrøres 2 timer med tilbagesvaling. Efter afkøling filtreres reaktionsblandingen, og der indampes til halvdelen af rumfanget i vandstrålevakuum. Herefter indstilles til sur reaktion under isafkøling med koncentreret saltsyre, og de udfældede krystaller frasuges og vaskes med vand. Der isoleres 27 g (94%) cis,trans-11-carboxymethylen-5,5-dihydromorphantridin-6-on med smeltepunktet 258-260 °C.

31,0 g (124 mM) af den således fremstillede forbindelse tilsættes 200 ml thionylchlorid og omrøres ved stuetemperatur. I løbet af 1 time sker der opløsning. Efter yderligere 1 times omrøring fjernes thionylchloriden i oliepumpevakuum, remanensen opløses i lidt toluen, og opløsningsmidlet fjernes igen fuldstændigt. Det tilbageblevne cis,trans-11-chlorcarbonylmethylen-5,6-dihydromorphantridin-6-on (udbytte 99%) er tilstrækkeligt rent til videre omsætning.

## B. Fremstilling af slutprouktet

30

35,1 g (124 mM) 11-chlorcarbonylmethylen-5,6-dihydromorphantridin-6-on (cis,trans-isomerblanding) i 140 ml dimethylformamid tilsættes under kraftig omrøring portionsvis 12,9 g (129 mM) N-methylpiperazin og 12,5 g (124 mM) triethylamin, og der omrøres 2 timer i nitrogenatmosfære ved stuetemperatur. Efter fuldstændig afdestillation af opløsningsmidlet i vakuum udrystes remanensen mellem me-

thylenchlorid og vand, og den vandige fase indstilles til svag alkalisk reaktion med fortyndet natronlud, den vandige fase ekstraheres endnu to gange med methylenchlorid, og de forenede organiske faser vaskes grundigt med vand. Tørring og inddampning af den organiske fase giver 36 g råprodukt.

For at fremstille den rene cis,trans-isomerblanding renser man råproduktet ved hjælp af søjlekromatografi (kiselgel, methylenchlorid/methanol 95/5). Man isolerer 34,0 g (75%) cis,trans-11-(4-methyl-piperazin-1-yl)-carbonylmethylen-5,6-dihydromorphantridin-6-on, H<sub>2</sub>O, smeltepunkt 125-128 °C.

For at adskille cis,trans-isomerene digererer man 16,0 g af isomerblandingen i 200 ml kogende eddikesyreethylester og frasuger de uopløselige dele, medens opløsningen er varm. Der fås 7,0 g farveløst fast materiale, der ved tyndtlagskromatografi (kiselgel, elueringsmiddel toluen/methanol 85:15) i det væsentlige består af eddikesyreethylesteren, smeltepunkt 229-231 °C.

Efter inddampning af filtratet optages remanensen i så meget kogende eddikesyreethylester til alt lige netop går i opløsning. Den i kulden udkrystalliserede 1. fraktion består i det væsentlige af isomerblandingen. Efter udkrystallisation af den tilbageblevne moderlud fås 5 g af den stærkt berigede polære trans-isomer.

Efter flere ganges yderligere omkrystallisation med eddikesyreethylester fås den rene trans-isomer som farveløse krystaller med smeltepunktet 219-221 °C.

Begge isomere indeholder 1/4 mol krystalvand. Undersøgelsen af de to isomeres opbygning skete ved hjælp af røntgenstrukturanalyse.



EKSEMPEL 9

Cis,trans-11-piperazin-1-yl-carbonylmethylen-5,6-dihydromorphantridin-6-on,  $H_2O$

---

5

7,0 g (25 mM) 11-chlorcarbonylmethylen-5,6-dihydromorphantridin-6-on (cis,trans-isomerblanding) i 50 ml dimethylformamid dryppes under kraftig omrøring til en opløsning af 7,8 g (91 mM) piperazin i 50 ml dimethylformamid, og der omrøres i nitrogenatmosfære i 3 timer ved stuetemperatur. Efter fuldstændig afdestillation af opløsningsmidlet ved oliepumpevakuum udrystes remanensen mellem methylenchlorid og vand, den vandige fase indstilles til svag alkalisk reaktion med fortyndet natronlud, den vandige fase ekstraheres yderligere to gange med methylenchlorid, og de forenede organiske faser vaskes grundigt med vand. Tørring og inddampning af den organiske fase giver råproduktet.

20

For at fremstille den rene cis,trans-isomerblanding renses råproduktet ved hjælp af søjlekromatografi (kiselgel, elueringsmiddel methylenchlorid/methanol 95/5). Der fås 31% farveløse krystaller med smeltepunkt 150-152 °C (dekomponering).

25

EKSEMPEL 10

Cis,trans-11-(4-methylpiperazin-1-yl)-carbonylmethylen-5,6-dihydromorphantridin-6-on,  $H_2O$

30

## A. Fremstilling af Wittig-phosfonatet

20,0 g (177 mM) chloracetylchlorid i 200 ml methylenchlorid tilsættes under kraftig omrøring ved 0 °C 17,7 g (177 mM) N-methylpiperazin, og der omrøres yderligere i 2 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen indstilles

35

herefter til svag alkalisk reaktion med 10% natronlud, der omrøres yderligere i 15 minutter ved stuetemperatur, den organiske fase fraskilles, og den vandige fase ekstraheres yderligere to gange med methylenchlorid. De forenede organiske faser vaskes med vand, tørres og indampes til ca. 200 ml.

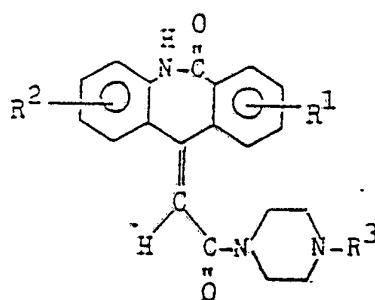
Til denne opløsning af 1-chloracetyl-4-methyl-piperazin i methylenchlorid sættes 147 g (885 mM) triethylphosphit, og methylenchloridet afdestilleres ved normalt tryk over en kolonne med fyldlegemer. Herefter opvarmer man under bibeholdelse af kolonnedestillationen 2 timer ved 140 °C (afdestillation af ethylenchloridet). Efter forsigtig afdestillation af triethylphosphitet i oliepumpevakuum renses remanensen ved hjælp af søjlekromatografi (kiselgel, elueringsmiddel methylenchlorid/methanol 95/5). Der isoleres 15 g (31%) diethyl-4-methylpiperazin-1-yl-phosphonoacetamid som en gul olie.

## B. Fremstilling af slutproduktet

7,2 g (32,4 mM) 5,6-dihydro-morphantridin-6,11-dion opløses i 40 ml dimethylformamid og omrøres under nitrogen. Herefter tildrypper man langsomt samtidigt 13,3 g (48,0 mM) diethyl-4-methylpiperazin-1-yl-phosphonoacetamid og 8,4 g (48,9 mM) natriummethylat (30%) opløst i 20 ml dimethylformamid (forøgelse af farve og temperaturstigning viser, at Wittig-reaktionen er begyndt). Efter 12 timers omrøring ved stuetemperatur fjernes opløsningsmidlet i oliepumpevakuum, og remanensen ekstraheres med methylenchlorid og vand. Efter inddampning af den organiske fase renses råproduktet ved hjælp af søjlekromatografi (kiselgel, methylenchlorid/methanol 95/5). Der isoleres 4,1 g (35%) cis,trans-11-(4-methylpiperazin-1-yl)-carbonylmethylen-5,6-dihydro-morphantridin-6-on, H<sub>2</sub>O, smeltepunkt 111-115 °C.

## P a t e n t k r a v :

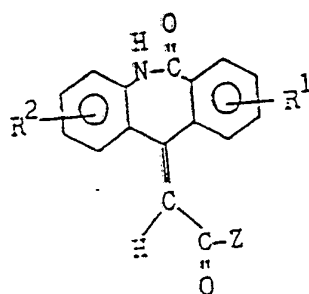
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 11-piperazi-  
 5 nyl-carbonylmethylen-5,6-dihydro-morphantridin-6-oner  
 formlen I



I

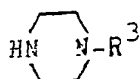
hvor  $R^1$  og  $R^2$  hver især betegner hydrogen, chlor eller  
 methyl;  $R^3$  betegner hydrogen eller alkyl med 1 til 3 C-  
 atomer, og/eller fysiologisk acceptable syreadditionssal-  
 20 te heraf, k e n d e t e g n e t ved, at man

(a) omsætter en forbindelse med formlen II



II

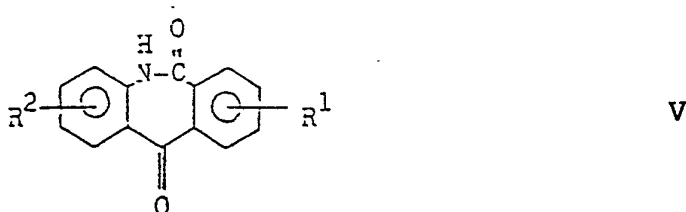
hvor  $R^1$  og  $R^2$  har ovenfor angivne betydninger, og Z be-  
 30 tegner en nucleofugal fraspaltningsgruppe, med en piperazi-  
 zin med formlen IIa



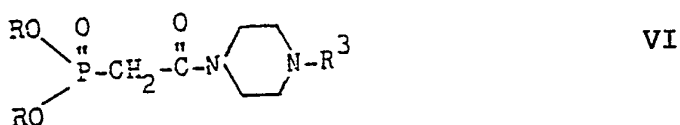
IIa

hvor  $R^3$  har ovenfor anførte betydning eller

(b) omsætter en 5,6-dihydromorphantridin-6,11-dion med formelen V



hvor  $R^1$  og  $R^2$  har de ovenfor angivne betydninger, med et phosphonat med formelen VI



hvor  $R$  betegner en alkylgruppe med 1 til 3 C-atomer, og  $R^3$  har de ovenfor angivne betydninger, under Wittig-reaktionsbetingelser i et inert opløsningsmiddel i nærværelse af et molækvivalent af en base ved temperaturer fra 20-80 °C, og at man eventuelt adskiller den fremstillede forbindelse i den rene cis- og trans-isomer og/eller eventuelt overfører den til syreadditionssaltet af en fysiologisk acceptabel syre.

25

30

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, kendet gennem et ved, at cis-formen fremstilles.

35 3. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, kendet gennem et ved, at 11-(4-methylpiperazin-1-yl)-carbonylmethylen-5,6-dihydromorphantridin-6-on fremstilles.

4. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -  
n e t ved, at cis-11-(4-methylpiperazin-1-yl)-carbonylme-  
thylen-5,6-dihydromorphantridin-6-on fremstilles.

5

10

15

20

25

30

35