



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑪ CH 662 352 A5

⑤① Int. Cl.4: C 07 D 265/30
A 61 K 7/22
A 61 K 31/535

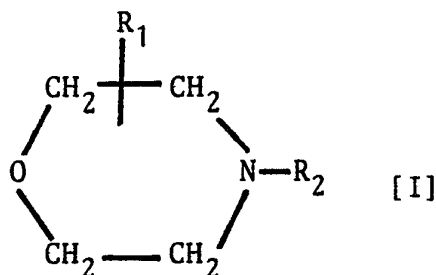
⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer:	1801/81	㉗ Inhaber:	AB Ferrosan, Malmö 1 (SE)
㉒ Anmeldungsdatum:	17.03.1981		
㉓ Priorität(en):	21.03.1980 SE 8002218	㉘ Erfinder:	Hernestam, Sven Erik Harry, Malmö (SE) Nilsson, Nils Arne, Malmö (SE) Willard, Lars-Olof, Malmö (SE)
㉔ Patent erteilt:	30.09.1987		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	30.09.1987	㉙ Vertreter:	Patentanwalts-Bureau Isler AG, Zürich

⑤④ **Morpholinverbindungen und Mittel, welche solche Verbindungen enthalten und ihre Herstellung.**

⑤⑦ Morpholinverbindungen der allgemeinen Formel I:

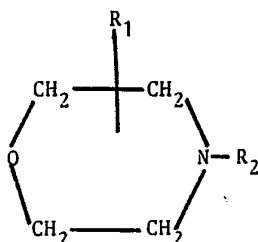
Verbindung oder deren Salz, vorzugsweise in Mengen von 0,1 bis 5 Gew.-%.



in welcher R₁ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 6 bis 16 Kohlenstoffatomen in 2- oder 3-Stellung des Morpholinringes und R₂ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, die ausser in α-Stellung mit einer Hydroxylgruppe substituiert ist, bedeutet, wobei die Summe der Kohlenstoffatome in den Gruppen R₁ und R₂ wenigstens 10 und vorzugsweise 10 bis 20 ist und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze sind wirksam zum Hemmen und Entfernen von Zahnbelag. Mittel zur Behandlung der Mundhöhle und insbesondere der Zahnoberflächen enthalten die neue

PATENTANSPRÜCHE

1. Morpholin-Verbindungen der allgemeinen Formel I:



in welcher R_1 eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 6 bis 16 Kohlenstoffatomen in 2- oder 3-Stellung des Morpholinringes und R_2 eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, die ausser in α -Stellung mit einer Hydroxylgruppe substituiert ist, bedeutet, wobei die Summe der Kohlenstoffatome in den Gruppen R_1 und R_2 wenigstens 10 ist, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

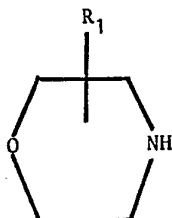
2. 3-(4-Propylheptyl)-4-(2-hydroxyäthyl)-morpholin als Verbindung nach Patentanspruch 1.

3. Mittel zur Behandlung der Mundhöhle, enthaltend eine Verbindung gemäss Patentanspruch 1 oder 2.

4. Mittel nach Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es in einer Form vorliegt, die für die Behandlung der Zahnoberfläche geeignet ist.

5. Mittel nach Patentanspruch 3 oder 4, enthaltend 0,1 bis 5 Gewichtsprozent der Verbindung oder ihres Salzes.

6. Verfahren zur Herstellung der Morpholin-Verbindungen der Formel I gemäss Patentanspruch 1, gekennzeichnet durch Alkylieren eines Morpholinderivates der Formel II:

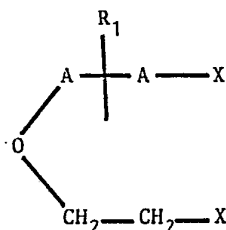


in welcher R_1 wie oben definiert ist, mit einem Alkylierungsmittel der Formel III:



in welcher R_2 wie oben definiert und X Halogen oder ein organischer Sulfonester ist, oder worin X zusammen mit einer Hydroxylgruppe in R_2 ein reaktives Oxid ist.

7. Verfahren zur Herstellung der Morpholinverbindungen der Formel I gemäss Patentanspruch 1, gekennzeichnet durch Ringschluss einer Verbindung der allgemeinen Formel IV:



in welcher R_1 wie oben definiert, X Halogen oder ein organischer Sulfonester ist und A CH_2 -Gruppen bedeutet, wobei

2

eine CH_2 -Gruppe durch die Gruppe R_1 substituiert ist, mit einem Aminoalkanol der allgemeinen Formel V:

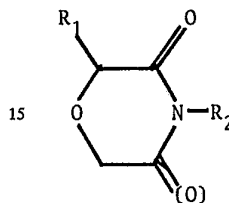


[V]

5

worin R_2 wie oben definiert ist.

8. Verfahren zur Herstellung der Morpholin-Verbindungen der Formel I gemäss Patentanspruch 1, gekennzeichnet durch Reduzieren eines mono- oder dioxosubstituierten Morpholins der allgemeinen Formel VII:



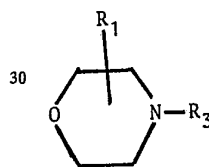
[VII]

15

20 worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind, zu einer Verbindung der Formel I.

9. Verfahren zur Herstellung der Morpholin-Verbindungen der Formel I gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Morpholin-Verbindung der allgemeinen Formel VIII:

25



[VIII]

35

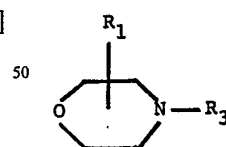
in welcher R_1 wie oben definiert und R_3 eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen sowie mit einer in OH umwandelbaren Gruppe, nämlich NHAc, OAc, O-Alkyl, ist, umwandelt und gegebenenfalls die erhaltene Base in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt.

[II]

40

10. Verfahren zur Herstellung der Morpholin-Verbindungen der Formel I gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Morpholin-Verbindung der allgemeinen Formel VIII:

45



[VIII]

50

in welcher R_1 wie oben definiert und R_3 eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen sowie mit einer in CH_2OH umwandelbaren Gruppe, nämlich $-COOC_2H_5$, $-CH$, $-CHO$ oder $-CO(CH_2)_n-COOC_2H_5$ mit $n = 0-8$ bedeutet, reduziert und gegebenenfalls die erhaltene Base in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt.

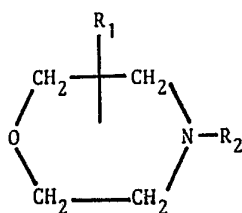
60

[IV]

65

Die Erfindung bezieht sich auf neue Morpholinverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie ihre Verwendung in Mitteln zur Behandlung der Mundhöhle, insbesondere der Zahnoberflächen.

Die erfindungsgemässen neuen Morpholinderivate werden durch die folgende allgemeine Formel I:

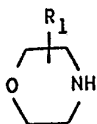


dargestellt, in welcher R_1 eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 6 bis 16 Kohlenstoffatomen in 2- oder 3-Stellung des Morpholinringes und R_2 eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, die mit einer Hydroxylgruppe ausser in α -Stellung substituiert ist, bedeutet. Die Summe der Kohlenstoffatome in den Gruppen R_1 und R_2 ist wenigstens 10 und vorzugsweise 10 bis 20. R_2 kann in α -Stellung keine OH-Gruppe aufweisen, weil solche Verbindungen nicht stabil sind.

Die neuen Verbindungen der obigen Formel I haben wertvolle Eigenschaften zur Aufrechterhaltung der Mundhöhlenhygiene, da sie bei Anwendung auf die Zahnoberflächen in Lösung oder in einem Mittel die Bildung von Zahnbelag hemmen und auch bereits gebildeten Belag zu entfernen vermögen. Dies erleichtert die Bedingungen um Zahnkaries, Gingivitis und Parodontitis zu verhindern. Die Verbindungen zeigen keine ausgeprägte antibakterielle Wirkung, was für die Aufrechterhaltung eines normalen Bakterienzustands in der Mundhöhle und im Verdauungstrakt von Bedeutung ist.

Die erfindungsgemässen neuen Verbindungen können nach verschiedenen Verfahren hergestellt werden, insbesondere nach folgenden:

a) durch Alkylieren eines Morpholin-Derivats der Formel

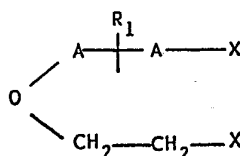


worin R_1 wie oben definiert ist, mit einem Alkylierungsmittel der Formel

R_2X

worin R_2 wie oben definiert ist und X Halogen oder ein organischer Sulfonester ist, oder worin X zusammen mit der Hydroxylgruppe in R_2 ein rekatives Oxid ist,

b) durch Ringschluss einer Verbindung der allgemeinen Formel

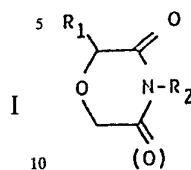


worin R_1 wie oben definiert, X Halogen oder ein organischer Sulfonester ist und A CH_2 -Gruppen bedeutet, wobei eine CH_2 -Gruppe mit der Gruppe R_1 substituiert ist, mit einem Aminoalkanol der allgemeinen Formel

NH_2R_2

worin R_2 wie oben definiert ist,

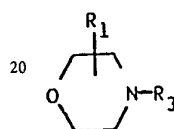
c) durch Reduzieren eines mono- oder dioxosubstituierten Morpholins der allgemeinen Formel



VII,

worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind, zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,

d) durch Ausgehen von einer Morpholin-Verbindung der allgemeinen Formel



VIII,

worin R_1 wie oben definiert und R_3 eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 2–10 C-Atomen und mit einer in OH- überführbaren Gruppe oder eine Alkylgruppe mit 1–9 C-Atomen mit einer in CH_2OH überführbaren Gruppe ist, insbesondere

d 1) durch Umwandeln von Verbindungen der Formel VIII, worin R_3 als in OH umwandelbare Gruppe $NHAc$, OAc , O-Alkyl enthält, oder

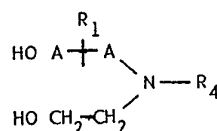
d 2) durch Reduktion von Verbindungen der Formel VIII, worin R_3 $-COOC_2H_5$, $-CN$, $-CHO$ umfasst oder $-CO(CH_2)_n-COOC_2H_5$ ($n = 0-8$) bedeutet.

Herstellung a 1)

Die Herstellung der Verbindung II, die das Ausgangsmaterial für die Reaktion a) ist, kann durch Ringschluss der

Verbindung

II,



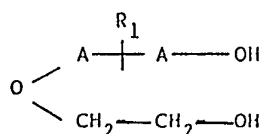
IX

erfolgen, worin R_1 und A wie oben definiert sind und R_4 ein Wasserstoffatom oder die Gruppe $-CH_2C_6H_5$ ist, und zwar nach bekannten Methoden, wie durch Behandlung mit 70%iger H_2SO_4 bei 100–150 °C und Entfernen des $-CH_2C_6H_5$ -Restes durch Reduktion mit Wasserstoff und unter Verwendung von z.B. Pd/C als Katalysator bei einem Druck von etwa 10 bar (10 at) in Äthanol und bei 50 °C.

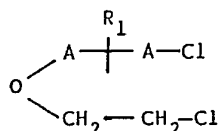
Die Morpholin-Verbindungen II wird z.B. mit Halogenalkanolen oder Alkylenoxiden in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Benzol oder Toluol, umgesetzt. Wenn Halogenalkanole oder organische Sulfonester verwendet werden, erfolgen die Reaktionen entweder mit einem Überschuss des Morpholins oder in Gegenwart eines anderen säurebindenden Mittels, wie Triäthylamin, Kaliumcarbonat oder dgl., und vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, z.B. 75–150 °C in einem Autoklaven. Die vorstehend beschriebene Herstellung kann für alle substituierten Morpholine der allgemeinen Formel I angewandt werden.

Herstellung b)

Die Hydroxylgruppen der Diole der Formel



worin R_1 und A wie oben definiert sind, werden z.B. mit SOCl_2 zu

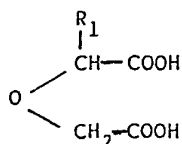


halogeniert, mit nachfolgendem Ringschluss mit H_2NR_2 (V) bei 120–170 °C in einem Autoklaven. Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie K_2CO_3 .

Herstellung c)

Diese Umsetzung wird vorzugsweise unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid in Diäthyläther oder Tetrahydrofuran als Reaktionsmedium durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird vorzugsweise mit Wasser und NaOH behandelt, und die Ätherlösung des Morpholin-Derivats wird destillativ gereinigt.

Das Dioxoderivat der Formel VII wird bequemerweise durch Behandeln der entsprechend substituierten Säure der Formel



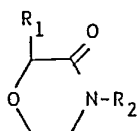
worin R_1 wie oben definiert ist, eines Derivats oder Anhydrids von ihr mit einer Verbindung der Formel



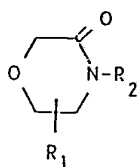
worin R_2 wie oben definiert ist, hergestellt.

Die Reaktion erfolgt bequemerweise unter Erwärmen eines Gemischs der Verbindungen auf eine Temperatur von 100–250 °C in einem Autoklaven für 10 bis 20 h ohne ein Lösungsmittel. Die Ausbeuten gehen gewöhnlich über 75% der theoretisch berechneten hinaus. Dieses Verfahren liefert nur die 2-substituierten Morpholin-Derivate.

Monooxo-Derivate der Formeln

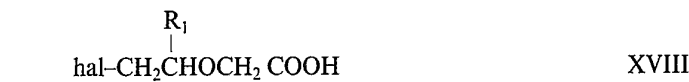
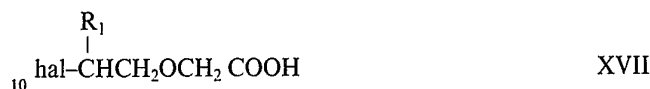
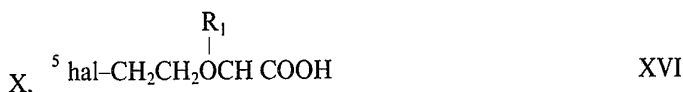


oder



4

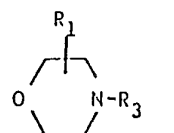
können aus den folgenden substituierten Halogensäuren hergestellt werden:



worin R_1 wie oben definiert ist. Ringschluss erfolgt unter ähnlichen Bedingungen wie oben für die Reaktion zwischen den Verbindungen XIII und V angegeben.

Herstellung d)

Die Ausgangsverbindung



worin R_1 und R_3 wie oben definiert sind, wird z.B. wie oben für die Herstellung a) beschrieben synthetisiert (die NH_2 -Gruppen in der Seitenkette R_3 werden durch Acetylgruppen geschützt). Das Halogen wird durch Behandeln mit AgO -acetyl in Essigsäure bei 100 °C in O-Acetyl überführt.

Die -NH-Acetylgruppe wird zu NH_2 hydrolysiert und die Aminogruppe durch Behandeln mit NaNO_2 in saurer Lösung in Hydroxyl überführt. Die Acetylgruppe wird durch Hydrolyse mit Alkali oder Säure abgespalten. Die $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ -Gruppe wird durch Reduktion in herkömmlicher Weise entfernt.

Wie oben erwähnt, sind die erfindungsgemässen Verbindungen besonders brauchbar, da sie Zahnbelag hemmen und auf den Zahnoberflächen bereits gebildeten Belag entfernen. Aus diesem Grunde sind die erfindungsgemässen Verbindungen wertvolle Mittel zur Sauberhaltung der Zahnoberflächen.

Das Auftreten von Zahnkaries und Parodontitis scheint das Ergebnis komplexer biologischer Wechselwirkungen verschiedener Mikroorganismen zu sein, die einen Teil des Zahnbelages bilden, d.h. der normalerweise auf den Zahnoberflächen gebildeten Abscheidung. Chronische Parodontitis, offenbar die üblichste Ursache für Zahnverlust, ist ein Entzündungsprozess der die Zähne haltenden Gewebe und etwa so vorherrschend wie Karies.

Die Bildung von Zahnkaries und Parodontitis haben eine gemeinsame Ursache, nämlich die Bildung von Zahnbelag. Der Belag ist eine Abscheidung auf der Zahnoberfläche und enthält hauptsächlich Bakterien und Speichelkomponenten. Die Struktur des Zahnbelags ändert sich von einem anfänglich weichen Stadium zur Bildung eines härteren und wasserunlöslichen Belags, der Karies sowie Parodontitis verursachen kann. In dem Bemühen, Mund- und Zahnhigiene aufrechtzuerhalten, wird derzeit eine Vielzahl verschiedener Substanzen verwendet. Solche Substanzen können in Zahnpasten, Tabletten, Mundduschen oder -wässern und dgl. verwendet werden.

Eine Vielzahl chemischer und biologischer Mittel sind zum Entfernen von Zahnbelag, wenn sich dieser einmal ge-

bildet hat, oder zur Hemmung der Bildung von Zahnbelag vorgeschlagen worden. Mechanisches Entfernen von Zahnbelag war jedoch bislang die wirksamste Methode. Für die anderweitige Hemmung von Zahnbelag ist die Verwendung verschiedener Arten von Antibiotica, chemotherapeutischen Mitteln und Desinfektionsmitteln, Fluorverbindungen, organischen Phosphaten, Chelatbildnern, Emulgatoren usw. vorgeschlagen worden. Beispiele für solche Mittel sind Penicillin (Antibiotikum), Chlorhexidin und 8-Hydroxychinolin (Desinfektionsmittel), Äthylendiamintetraacetat (Chelatbildner), NaF (zur Verfestigung des Zahnschmelzes).

Einige dieser früher vorgeschlagenen Mittel zeigten unwesentliche Wirkungen. Andere, wie Antiseptika und Antibiotika, können sicherlich wirksam sein, verursachen häufig aber Nebeneffekte, die als schlimmer als der zu beseitigende Zustand angesehen werden müssten.

Es ist nun klar, dass die Ursachen für die Belagbildung von sehr komplizierter Natur sind, und zur chemischen Entfernung hat es sich als notwendig erwiesen, Verbindungen sehr spezifischer chemischer Struktur zu verwenden. Um für diesen Zweck brauchbar zu sein, müssen die Verbindungen Eigenschaften, wie einen geringen antibakteriellen Effekt, sehr niedrige Toxizität und Freiheit von Nebeneffekten, wie Verfärbung des Zahnschmelzes, haben.

Die erfindungsgemässen Verbindungen wurden umfassenden toxikologischen und teratologischen Tests unterworfen, und es hat sich gezeigt, dass ihre toxischen und antibakteriellen Wirkungen so gering sind, dass die normale Mikroflora in der Mundhöhle nicht gestört wird. Die Verbindungen zeigen eine schwach entzündungswidrige Wirkung, aber bei den erfindungsgemässen Verbindungen wurden keine teratologischen Nebenwirkungen festgestellt.

Die erfindungsgemässen Verbindungen wurden intensiv in vitro- und vivo-Tests unterzogen und mit Bezugssubstanzen verglichen, die klinisch angewandt wurden oder werden. Die in vitro-Tests wurden in einem künstlichen Mund unter Verwendung extrahierter Zähne durchgeführt.

Künstlicher Mund

Die belaghemmende Wirkung wurde in einem speziell konstruierten künstlichen Mund untersucht, der ursprünglich von Pigman et al. in J. dent. Res. 31, 627, 1952, beschrieben und später von Naylor et al. (vgl. «Dental Plaque» 1969) modifiziert wurde.

Die für die Versuche verwendete Vorrichtung ist im einzelnen unter Bezugnahme auf die Figur 1 beschrieben. Sie besteht aus einer ummantelten Glaskammer, versehen mit einer Einlassöffnung, mit der mehrere Rohre verbunden sind (D, C1, C2, C3). Ein oder zwei extrahierte menschliche Zähne werden, auf Glasröhrchen, wie in Fig. 1 (B) dargestellt, in die Kammer gebracht. Mit peristaltischen Pumpen werden langsam sich bewegende Ströme (C1, C2, C3) an Substrat, Bakterien (*Streptococcus mutans*) und sterilem Speichel einer Mischkammer zugeführt, aus der das Gemisch auf die Zahnoberflächen getropft wird. Das Innere der Kammer, in der sich der Zahn oder die Zähne befindet bzw. befinden, wird auf etwas überatmosphärischem Druck gehalten, aufgebaut mit einem Gasstrom aus Kohlendioxid und Stickstoff durch das Rohr D. Die Temperatur im Behälter wird mit einem im Mantel der Kammer umlaufenden Wasserstrom konstant bei 35 °C gehalten. Um die Tests zu erleichtern, können mehrere ähnliche Vorrichtungen in Reihe geschaltet sein.

Nach 3 bis 4 Tagen zeigte ein in die Kammer eingebrachter Zahn auf der Oberfläche eine Belagabscheidung. Diese Belagabscheidung besteht aus Speichelkomponenten, Zellfragmenten und Bakterien. Durch Entnahme eines befestigten Zahnes in bestimmten Zeitabständen seit Beginn des

Tests und Behandeln mit verschiedenen Substanzen kann das Vermögen der Substanzen zur Hemmung der Bildung von Belag, d.h. die belaghemmende Wirkung der Verbindungen, abgeschätzt werden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen wurden wie oben angegeben, getestet und zeigten eine ausgeprägte belaghemmende Wirkung, die wesentlich höher war als die mit einem Bakterizid, wie Chlorhexidin, erzielte. Chlorhexidin hat antiseptische Wirksamkeit, aber auch andere unerwünschte Wirkungen, wie Verfärbung der Zahnoberfläche und Entwicklung von Bakterienresistenz durch ständige Anwendung. Mit den erfindungsgemässen Verbindungen erzielte Testergebnisse zeigen, dass selbst nach 14 Tagen durch die Zugabe von Speichel, Nährmedium und Bakterien kein Belag gebildet wurde, wenn die Zahnoberfläche zweimal täglich behandelt wurde. Figur 2 zeigt typische Ergebnisse, erhalten nach einer Behandlungsdauer von 14 Tagen in der in Fig. 1 beschriebenen Apparatur, d.h. unter kontinuierlicher tropfenweiser Zugabe von Speichel, Nährmedium und Bakterien, wobei die Testzähne zweimal täglich mit einer 4%igen Natriumfluoridlösung, physiologischer Salzlösung bzw. einer 1%igen Lösung der erfindungsgemässen Verbindung 9 behandelt wurden.

Wie aus Fig. 2 zu ersehen, ist der mit der erfindungsgemässen Verbindung 9 behandelte Zahn völlig frei von Belagbildung, während die mit der 4%igen Natriumfluoridlösung und der physiologischen Salzlösung behandelten Zähne eine erhebliche Belagabscheidung entwickeln.

In vivo-Tests

Für die in vivo-Tests haben sich Hunde als geeignete Versuchstiere erwiesen (Egelberg: Odont. Revy 16, 31–41, 1965).

Die Tests wurden so durchgeführt, dass die Hunde harte Nahrung und verschiedene Zahnreinigungen während eines Zeitraums von 14 Tagen erhielten, worauf die Hunde einen sehr guten Zahnzustand erhielten, d.h. saubere Zähne ohne Karies. Zahnfleischentzündungstaschen und andere Membranoberflächen der Mundhöhle waren klinisch ohne Beanstandung.

Nach dieser Behandlung wurde der Test begonnen. Die Hunde erhielten nun weiche Nahrung und die Zahnreinigung wurde weggelassen, wodurch günstige Bedingungen für Belagbildung geschaffen wurden. Durch Einstreichen der Zähne einmal mit den Verbindungen gemäss der Erfindung, z.B. Verbindung 9 oder anderen, und ein andermal mit physiologischer Salzlösung konnte der Grad der Belaghemmung beobachtet werden.

Eine andere Möglichkeit zur Erfassung der Belagbildung ist die quantitative Ermittlung der Zunahme der Zahnfleischflüssigkeit in den Zahnfleischtaschen. Zahnsteinbildung verursacht eine Zunahme der Sekretion der Zahnfleischflüssigkeit (vgl. Attström et al.: J. periodont. Res., Preprint 1971). Die bei diesen Versuchen erhaltenen Ergebnisse sind in Fig. 3 schematisch dargestellt. Wie aus Fig. 3 zu ersehen ist, wurde eine erhebliche Abnahme der Zahnfleischflüssigkeit mit der erfindungsgemässen Verbindung 9 im Vergleich zu Placebo-Versuchen erzielt.

Die Wirkung der Verbindungen wurde nach der oben beschriebenen Methode untersucht, bei der die Zahnoberflächen der Hunde zweimal täglich über einen Zeitraum von 4 Wochen eingepinselt wurden. Eine Kontrollgruppe der gleichen Hunde wurde parallel mit physiologischer Salzlösung behandelt. Die visuelle sowie die quantitative Ermittlung des Zustands der Zähne nach dem Ende der Behandlungsdauer zeigte, dass die mit der Verbindung behandelten Zähne eine wesentlich geringere Belagbildung als die Kontrollzähne aufwiesen (vgl. Figur 2).

Der Grund für die sehr ausgeprägte Belag vermindern-

Wirkung der erfindungsgemässen Verbindungen ist nicht völlig klar, es wird aber angenommen, dass die neuen Verbindungen dazu neigen, der Zahnoberfläche eine geringe Oberflächenspannung zu erteilen, was die Bindung des Belags an der Zahnoberfläche verschlechtert. Die Erfindung ist jedoch nicht auf irgendeine spezielle Erklärung des erzielten Effekts beschränkt. Ferner wurde gefunden, dass einige der erfindungsgemässen Verbindungen einen grösseren Einfluss als andere haben, und dies mag auf der Tatsache beruhen, dass die weniger wirksamen Verbindungen leichter von der Zahnoberfläche entfernt werden als solche, die sich als wirksamer erwiesen haben. Die Ermittlung der Wirkung der Verbindungen beruht auf ihrer Anwendung zweimal täglich, was als üblicher Zahnreinigungsfrequenz entsprechend angesehen wird, z.B. durch Bürsten der Zähne morgens und zur Nacht. Ein weiterer für die Nützlichkeit der erfindungsgemässen Verbindungen für die beabsichtigten Zwecke wichtiger Faktor ist ihre Löslichkeit in Wasser. Bestimmte Verbindungen sind löslicher als andere, und bevorzugt werden Verbindungen mit einer Löslichkeit entsprechend oder über etwa 1 Gew.-% verwendet.

Die erfindungsgemässen neuen Verbindungen werden in geeigneter Weise in Form der Hydrochloride oder Hydrofluoride hergestellt und getestet. Diese Salze werden auch bevorzugt in gewöhnlich vorkommenden Mitteln für die Reinigung von Zähnen und der Mundhöhle verwendet, obgleich die Basen als solche oder andere pharmakologisch annehmbare Salze verwendet werden können. Die Salze können aus den Basen in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Geeignete Salze sind z.B. solche der Maleinsäure, Äpfelsäure und Bernsteinsäure.

Bevorzugte Mittel, in denen die erfindungsgemässen Verbindungen in Form von Zusätzen verwendet werden können, sind Zahnpasten oder Zahnpulver, Mundspülmittel, Mundspraypräparate, Kaugummi, Tabletten usw. In solchen Produkten können die erfindungsgemässen Verbindungen in Konzentrationen von 0,1 bis 5%, berechnet auf das Gewicht des Gesamtmittels, verwendet werden, und sie können auch zusammen mit anderen pharmakologisch aktiven Substanzen, wie Natriumfluorid, 6-n-Amyl-m-kresol oder 2,4-Dichlorbenzylalkohol verwendet werden.

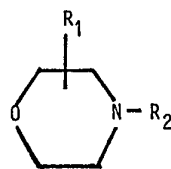
Die Erfindung wird durch die folgenden speziellen Beispiele weiter erläutert.

Beispiel 1

A. 3-(4-Propylheptyl)morpholin

46,6 g (0,16 Mol) 6-Propyl-2-benzylamino-1-nonanol

Tabelle I



Beispiel	R ₁	R ₂	Schmelzpunkt des Hydrochlorides °C
2	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ 3\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array} $	$\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{OH}$	Base Sdp. 141–143/ 0,01 mm Hg
3	$3\text{-CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{OH}$	98–99

und 11 g (0,20 Mol) Äthylenoxid in 200 ml 96%igem Äthanol wurden in einem Autoklaven unter sorgfältigem, 3-stündigem Rühren bei 100 °C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde eingengt. 57 g (100%) GLC-einheitliche Substanz wurden erhalten, nämlich N-(2-Hydroxyäthyl)-6-propyl-2-benzylamino-1-nonanol. Diese 57 g wurden in 450 ml 70 gew.-%iger Schwefelsäure gelöst und 15 h in einem Glasautoklaven bei 140–150 °C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde mit einem Überschuss 40%iger wässriger Natronlauge zusammengemischt und mit Diäthyläther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Destillation lieferte 49,7 g (93%) N-Benzyl-3-(4-propylheptyl)morpholin, Sdp. 163–165 °C/0,01 mm Hg.

Diese Substanz (49,7 g) und 3 g 10 gew.-%iges Pd/C in 500 ml 96%igem Äthanol wurden in einem Stahlautoklaven bei 100 °C und 100 bar (100 at) Wasserstoffdruck 12 h hydriert. Herkömmliche Aufarbeitung lieferte 34,2 g (96%) 3-(4-Propylheptyl)morpholin, Sdp. 76–78 °C/0,01 mm Hg. Die erhaltene Base wurde in Äther gelöst und das Hydrochlorid mit äthanolischer Salzsäure ausgefällt. Umkristallisieren lieferte Kristalle mit einem Schmp. von 118–119 °C.

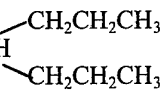
B. 3-(4-Propylheptyl)-4-(5-hydroxyphenyl)morpholin

Ein Gemisch aus 8,0 g (0,035 Mol) 3-(4-Propylheptyl)morpholin, 4 g Triäthylamin, 5,8 g (0,035 Mol) Glutarsäure-Monomethylesterchlorid und 100 ml Benzol wurde 3 g rückflussgeköcht. Nach dem Abkühlen wurde das gebildete Triäthylamin-Hydrochlorid abfiltriert und die Benzollösung direkt mit 12 g Lithiumaluminiumhydrid in 500 ml Äther gemischt. Das Reaktionsgemisch wurde 8 h rückflussgeköcht und durch langsame Zugabe von Wasser und Natronlauge zersetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert. Die Ätherlösung wurde getrocknet und zur Trockne eingengt und der Rückstand bei 144–146 °C/0,01 mm Hg destilliert; Ausbeute 9,8 g (89%). Die erhaltene Base wurde in Äther gelöst und das Hydrochlorid mit äthanolischer Salzsäure ausgefällt. Nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat/Äther war der Schmelzpunkt 59–60 °C.

Beispiele 2 bis 12

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise wurden die Verbindungen der folgenden Tabelle I hergestellt:

Tabelle I

Beispiel	R ₁	R ₂	Schmelzpunkt des Hydrochlorides °C
4	3-CH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃	-(CH ₂) ₆ OH	Base Sdp. 140–142/ 0,01 mm Hg $n_D^{20} = 1,4735$
5	3-CH ₂ (CH ₂) ₈ CH ₃	-(CH ₂) ₅ OH	107–109
6	3-CH ₂ (CH ₂) ₈ CH ₃	-(CH ₂) ₆ OH	Base Sdp. 157–159/ 0,01 mm Hg $n_D^{20} = 1,4730$
7	2-CH ₂ (CH ₂) ₈ CH ₃	-(CH ₂) ₅ OH	126–127
8	2-CH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃	-(CH ₂) ₃ OH	127–129
9	3-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH 	-(CH ₂) ₂ OH	70– 72
10	2-(CH ₂) ₉ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH	120–122
11	2-(CH ₂) ₉ CH ₃	-(CH ₂) ₃ OH	126–128
12	2-(CH ₂) ₉ CH ₃	-(CH ₂) ₄ OH	125–127

Beispiel 13

3-(4-Propylheptyl)-4-(3-hydroxypropyl)-morpholin

Ein Gemisch aus 22,7 g (0,1 Mol) 3-(4-Propylheptyl)-morpholin, 6,4 g (0,11 Mol) Trimethylenoxid und 150 ml 96%igem Äthanol wurde 15 Stunden in einem Autoklaven auf 150 bis 200 °C gehalten. Destillation des Reaktionsgemisches ergab 24,6 g (86%) 3-(4-Propylheptyl)-4-(3-hydroxypropyl)-morpholin, Siedepunkt: 122 bis 124 °C/0,01 mm Hg.

Beispiel 14

2-Octyl-4-(5-hydroxypentyl)-morpholin

20,0 g (0,1 Mol) 2-Octylmorpholin, 13 g (0,1 Mol) 5-Chlorpentanol und 12 g Triäthylamin in 150 ml Toluol wurden 12 Stunden in einem Autoklaven bei 140 bis 150 °C gehalten. Nach dem Abkühlen wurde die organische Phase zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel verdampft und die Base bei 128 bis 130 °C/0,01 mm Hg destilliert. Ausbeute: 22,0 g (77%).

Die erhaltene Base wurde in Äther gelöst und das Hydrochlorid mit äthanolischer Salzsäure ausgefällt. Nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat/Äther war der Schmelzpunkt 122 bis 123 °C.

Beispiel 15

Zahnpasta
Bestandteile

Verbindungen nach Beispiel 9	Gewichts- prozent
Dicalciumphosphat	50
Sorbit	6
Glycerin	18
Na-carboxymethylcellulose	2
Na-Laurylsulfat	1
Na-saccharin	0,1
Pfefferminzöl	0,9
Wasser	zu 100

Beispiel 16

Kaugummi

35 Kern	Gewichts- prozent
Verbindung des Beispiels 2	5
Fructose	50
Glycerin	5
40 Mannit	30
Harzbasis	2
Carboxymethylcellulose	10
Natriumcyclamat	1

45 Überzug

Carnaubawachs, enthaltend	
Fructose	9
Gummi arabicum	5
Dextrin	2
50 Aroma	2

Die Kernmasse wurde bei 50 °C gemischt.

Beispiel 17

Kautablette

55 Gemisch aus	Gramm
Verbindung des Beispiels 3	10
Verbindung des Beispiels 10	10
Sorbit	800
Kartoffelstärke	150
60 Gelatine, 5%ige wässrige Lösung	30
Pfefferminzöl	–
Natriumcyclamat	2
Na-saccharin	1

65

wurde zu 1000 Tabletten mit 1% der Verbindung des Beispiels 3 und 1% der Verbindung des Beispiels 10 tablettiert.

*Beispiel 18**Mundspülflüssigkeit*

Verbindung des Beispiels 2	1	Gewichtsprozent
Glycerin	10	Gewichtsprozent
Äthanol	15	Gewichtsprozent
Tensid («Tween 80»)	0,1	Gewichtsprozent
Natriumcyclamat	1,0	Gewichtsprozent
Na-saccharin	0,1	Gewichtsprozent
Mentholgeschmack	0,1	Gewichtsprozent
Wasser	zu 100	

Die nach den obigen Beispielen 1 bis 12 erhaltenen Verbindungen wurden auf ihre belagshemmende Wirkung untersucht und ergaben folgende Resultate:

Verbindung aus Beispiel 1	+++
Verbindung aus Beispiel 2	+++

Verbindung aus Beispiel 3	+++
Verbindung aus Beispiel 4	++
Verbindung aus Beispiel 5	++
Verbindung aus Beispiel 6	++
5 Verbindung aus Beispiel 7	++
Verbindung aus Beispiel 8	(+)
Verbindung aus Beispiel 9	+++
Verbindung aus Beispiel 10	+++
Verbindung aus Beispiel 11	+++
10 Verbindung aus Beispiel 12	+++
Verbindung aus Beispiel 13	+++
Verbindung aus Beispiel 14	++

+++	sehr gute Wirksamkeit
15 ++	gute Wirksamkeit
+	ziemlich gute Wirksamkeit
(+)	schwache Wirksamkeit

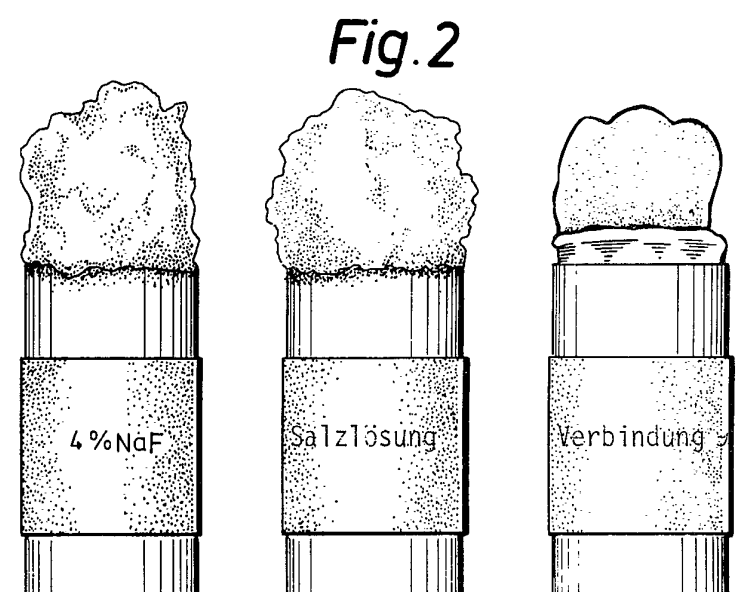
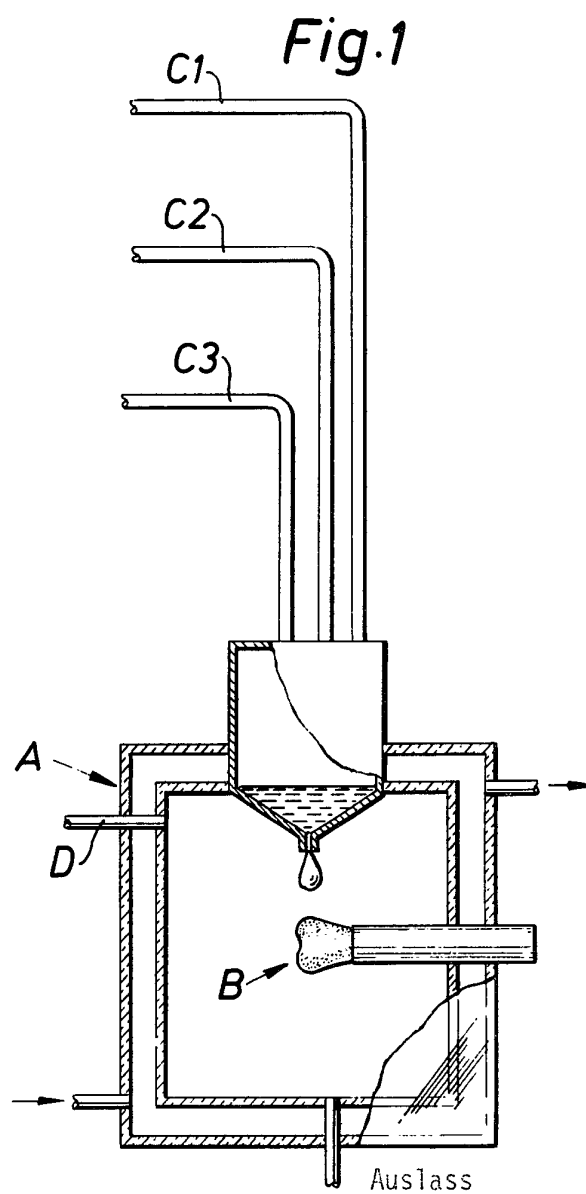


Fig.3

