

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **148824 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: **0516/77**

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 D 295/12**

(22) Indleveringsdag: **08 feb 1977**

(41) Alm. tilgængelig: **17 aug 1977**

(44) Fremlagt: **14 okt 1985**

(86) International ansøgning nr.: —

(30) Prioritet: **16 feb 1976 AT 1070/76**

(71) Ansøger: **F. *HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT; Basel, CH.**

(72) Opfinder: **Willy *Burkard; CH, Pierre-Charles *Wyss; CH.**

(74) Fuldmægtig: **Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co**

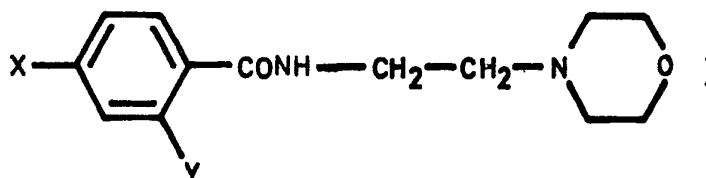
(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af farmakologisk virksomme N-(2-morpholinoethyl)-benzamider eller syreadditionssalte deraf**

DK 148824 B

0

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte, farmakologisk virksomme N-(2-morpholinoethyl)-benzamider med den almene formel

5



10 i hvilken X betyder halogen, trifluormethyl eller C₃₋₄-alkyl, og Y betyder hydrogen, halogen eller nitro, eller syreadditionssalte deraf.

Udtrykket "halogen" betegner de fire halogener chlor, fluor, brom og iod. C₃₋₄-alkylgrupper er ligekædede eller
15 forgrenede carbonhydridgrupper indeholdende 3 eller 4 carbonatomer, dvs. n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, 1-methylpropyl og tert.butyl.

Forbindelserne med formelen I danner sammen med organiske eller uorganiske syrer additionssalte ved morpholinogruppens nitrogenatom. Eksempler på sådanne salte er hydrohalogenider, f.eks. hydrochlorider, phosphater, alkyl- og
20 mono-aryl-sulfonater, f.eks. ethansulfonater og toluensulfonater, acetater, citrater og benzoater.

Foretrukne forbindelser med formelen I er sådanne forbindelser, hvori X betyder halogen. Foretrukne forbindelser
25 med formelen I er endvidere forbindelser, hvori Y betyder hydrogen eller nitro.

Som særligt foretrukne forbindelser med formelen I skal nævnes

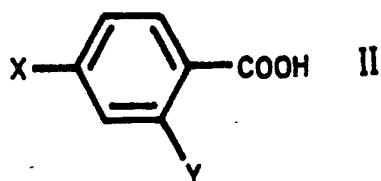
30 p-chlor-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid,
p-fluor-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid,
p-brom-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid,
p-iod-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid og
4-chlor-N-(2-morpholinoethyl)-2-nitrobenzamid.

35

Foretrukne forbindelser med formlen er endvidere α,α,α -trifluor-N-(2-morpholinoethyl)-p-toluamid, p-tert.-butyl-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid, 2,4-dichlor-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid.

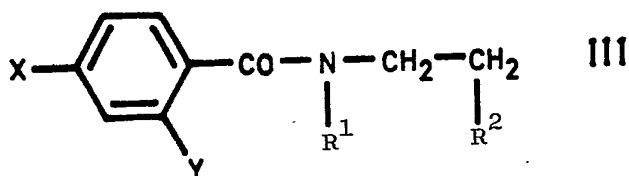
Forbindelserne med formlen I eller syreadditionssaltene deraf fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen der er ejendommelig ved, at man

(a) omsætter N-(2-aminoethyl)-morpholin med en forbindelse med den almene formel



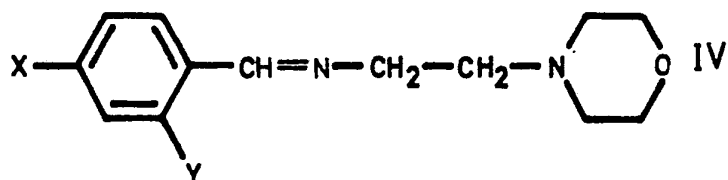
i hvilken X og Y har den ovennævnte betydning, i form af den frie syre eller i form af et reaktionsdygtigt, funktionelt derivat deraf, eller at man

(b) omsætter morpholin med en forbindelse med den almene formel



i hvilken X og Y har den ovennævnte betydning, R^1 betyder hydrogen, og R^2 betyder halogen, eller R^1 og R^2 tilsammen udgør en binding, eller at man

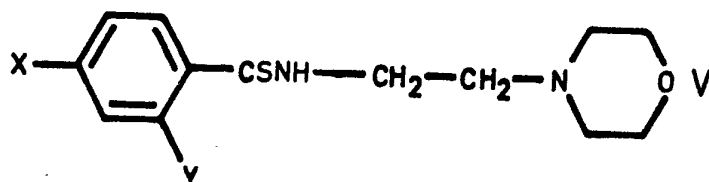
(c) oxiderer en forbindelse med den almene formel



i hvilken X og Y har den ovennævnte betydning, eller at man

(d) afsvovler et thioamid med den almene formel

0

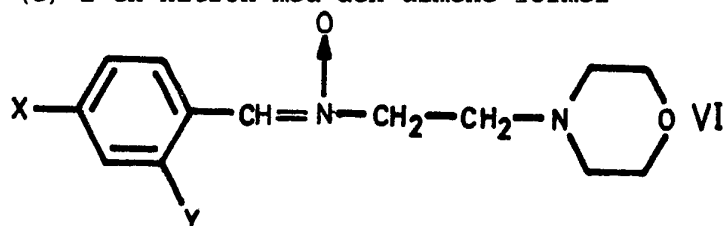


5

i hvilken X og Y har den ovennævnte betydning, til det tilsvarende amid, eller at man

(e) i en nitron med den almene formel

10



i hvilken X og Y har den ovennævnte betydning, omlejrer grup-

15

peringen $-\overset{\text{O}}{\underset{\uparrow}{\text{CH}}=\text{N}}-$ til grupperingen $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}-$, hvorefter den fremkomne forbindelse med formel I om ønsket omdannes til et syreadditionssalt deraf.

Som reaktionsdygtige funktionelle derivater af syrerne med formel II kommer f.eks. halogenider, såsom chlorider, symmetriske eller blandede anhydrider, estere, f.eks. methylestere, p-nitrophenylestere eller N-hydroxysuccinimidestere, azider eller amider, f.eks. imidazolider eller succinimider, i betragtning.

Omsætningen af N-(2-aminoethyl)-morpholinen med en syre med formel II eller et reaktionsdygtigt funktionelt derivat deraf ifølge variant (a) af den ovennævnte fremgangsmåde kan gennemføres i henhold til de inden for peptidkemien sædvanlige metoder. Således kan f.eks. en fri syre med formel II omsættes med N-(2-aminoethyl)-morpholin i nærværelse af et kondensationsmiddel i et indifferent opløsningsmiddel. Såfremt der som kondensationsmiddel anvendes et carbodiimid, f.eks. dicyclohexylcarbodiimid, udføres omsætningen hensigtsmæssigt i ethylacetat, dioxan, methylenchlorid, chloroform, benzen, acetonitril eller dimethylformamid, ved en tempera-

35

0 tur mellem ca. -20°C og stuetemperatur, fortrinsvis ved
ca. 0°C . Såfremt der som kondensationsmiddel anvendes phos-
phortrichlorid, udføres omsætningen hensigtsmæssigt i et
opløsningsmiddel såsom pyridin ved en temperatur mellem ca.
5 0°C og reaktionsblandingsens tilbagesvalingstemperatur, for-
trinsvis ved ca. 90°C . Ved en anden udførelsesform for va-
riant (a) omsættes N-(2-aminoethyl)-morpholin med et af de
ovenfor nævnte reaktionsdygtige funktionelle derivater af
en syre med formlen II. Således kan f.eks. et halogenid,
10 f.eks. chloridet, af en syre med formlen II ved ca. 0°C om-
sættes med N-(2-aminoethyl)-morpholin i nærværelse af et op-
løsningsmiddel, f.eks. diethylether, pyridin eller vand.

Forbindelserne med formlen III, hvori R^1 betyder hy-
drogen, og R^2 betyder halogen, er N-(2-haloethyl)-benzami-
15 der, f.eks. p-chlor-N-(2-chlorethyl)-benzamid. Forbindel-
serne med formlen III, hvori R^1 og R^2 tilsammen udgør en
binding, er benzoylaziridiner, f.eks. p-chlorbenzoylaziri-
din.

Ifølge variant (b) kan morpholin på i og for sig
20 kendt måde omsættes med en forbindelse med formlen III ved
en temperatur indtil reaktionsblandingsens tilbagesvalings-
temperatur, eventuelt i nærværelse af et opløsningsmiddel.
Såfremt der anvendes en benzoylaziridin med formlen III, ar-
bejdes der fortrinsvis ved reaktionsblandingsens tilbagesva-
25 lingstemperatur i nærværelse af et indifferent opløsningsmid-
del, f.eks. toluen, acetone eller benzen. Såfremt der anven-
des et N-(2-haloethyl)-benzamid med formlen III, arbejdes der
fortrinsvis ved en temperatur på ca. 100°C .

Oxidationen af en forbindelse med formlen IV ifølge
30 variant (c) udføres efter i og for sig kendte metoder ved
hjælp af et oxidationsmiddel, f.eks. hydrogenperoxid, kalium-
permanganat, en organisk persyre, f.eks. pereddikesyre, el-
ler en forbindelse, som ved opløsning i vand afgiver hydro-
genperoxid, f.eks. et alkalimetallperoxid eller persvovlsyre.
35 Det er hensigtsmæssigt at gennemføre oxidationen i et indif-

0

ferent opløsningsmiddel, f.eks. methanol, ethanol eller acetone.

Afsvovlingen af et thioamid med formlen V til det tilsvarende amid med formlen I ifølge variant (d) udføres
5 ligeledes på i og for sig kendt måde, f.eks. ved hjælp af blytetraacetat, i et indifferent opløsningsmiddel, f.eks. vand, ved en temperatur indtil reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur, eller ved hjælp af 1,2-butylenoxid, eventuelt i et indifferent opløsningsmiddel, såsom en la-
10 vere alkanol, f.eks. methanol, ved en temperatur indtil reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur.

Omlejringen af en nitron med formlen VI til en forbindelse med formlen I ifølge variant (e) sker på i og for sig kendt måde, f.eks. i nærværelse af eddikesyreanhydrid
15 eller acetylchlorid, eventuelt i et opløsningsmiddel, f.eks. iseddike, ved en temperatur indtil reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur, fortrinsvis ved ca. 90°C.

Forbindelserne med formlerne II, III, IV, V og VI er kendte eller analoge med kendte forbindelser og kan
20 fremstilles på i og for sig kendt måde.

Forbindelserne med formlen I og deres syreadditionssalte har monoaminooxidase (MAO)-hæmmende aktivitet. På grund af denne aktivitet kan forbindelserne med formlen I og deres farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte anvendes til behandling af depressive tilstande.
25

Fra litteraturen kendes der strukturelt yderst nært beslægtede N-(2-morpholinoethyl)-benzamider, f.eks. fra USA-patentskrifterne nr. 3.502.652 og nr. 3.787.419, tysk fremlæggelsesskrift nr. 1.139.842 og fra Chemical Abstracts
30 51, 1187 (1957) og 79, 105217K (1973). Disse kendte benzamider udviser ingen eller i det højeste en yderst ringe monoaminooxydase-hæmmende aktivitet, hvilket er overraskende på baggrund af det overordentligt nære slægtsskab med de her omhandlede forbindelser.

35 Den MAO-hæmmende aktivitet kan bestemmes ved anvend-

0 delse af standardmetoder. Således får rotter peroralt ind-
 givet de præparater, der skal undersøges. En time efter
 dræbes dyrene, og den MAO-hæmmende aktivitet i leverhomo-
 genater måles i henhold til den i Biochem. Pharmacol., 12
 5 (1963), 1439-1441 beskrevne metode. Til bestemmelse af tok-
 siciteten af forsøgsforbindelserne indgives disse oralt til
 mus i stigende doser, og LD₅₀-værdien bestemmes ved den af
 Miller og Tainter i Prot. Soc. Exp. Biol. Med., 57, 261
 (1944) beskrevne metoder. Den således konstaterede aktivi-
 10 tet for nogle af de her omhandlede forbindelser og kendte
 forbindelser samt deres toksicitet fremgår af de følgende
 ED₅₀-værdier (µmol/kg, p.o. hos rotter) og LD₅₀-værdier
 (mg/kg, o.o. hos mus):

15	Forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen	ED ₅₀	LD ₅₀
	p-Chlor-N-(2-morpholinoethyl)-benz- amid	5	1140
	α,α,α-Trifluor-N-(2-morpholinoethyl)- -p-toluamid	16	1000-2000
20	p-tert. Butyl-N-(2-morpholinoethyl)- -benzamid	16	1250-2500
	p-Fluor-N-(2-morpholinoethyl)-benz- amid	11	1250-2500
	p-Brom-N-(2-morpholinoethyl)-benz- amid	6	1250-2500
25	p-Iod-N-(2-morpholinoethyl)-benz- amid	4	1250-2500
	2,4-Dichlor-N-(2-morpholinoethyl)- -benzamid	13	1250-2500
	4-Chlor-N-(2-morpholinoethyl)-2-ni- trobenzamid	2	1250-2500
30	<u>Kendte forbindelser</u>		
	3,4-Dichlor-N-(2-morpholinoethyl)- -benzamid (US-PS 3.502.652)	30	1250-2500
35	4-Nitro-N-(2-morpholinoethyl)-benz- amid (C.A., 51, 1187 (1957))	> 300	1000-2000

0	<u>Kendte forbindelser</u>	<u>ED₅₀</u>	<u>LD₅₀</u>
	α,α,α -Trifluor-N-(2-morpholinoethyl)-m-toluamid (US-PS 3.787.419)	300	1000-2000
	N-(2-morpholinoethyl)-benzamid (C.A., 79, 105217K (1973))	16	600-1200
5	N-(2-morpholinoethyl)-nicotinamid (C.A., 79, 105217K (1973))	>300	1250-2500
	N-(2-morpholinoethyl)-isonicotinamid (C.A., 79, 105217K (1973))	>300	1250-2500
10	(p-Chlorphenoxy)-N-(2-morpholinoethyl)-acetamid (C.A., 79, 105217K, (1973))	>100	600-1200
	4-Amino-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid (C.A., 51, 1187 (1957))	>300	>5000
	4-Chlor-N-(2-morpholinoethyl)-3-nitrobenzamid (US-PS 3.502.652)	>300	1250-2500
15	3,4,5-Trimethoxy-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid (DE-PS 1.139.842)	>100	1250-2500

Toksiciteten af p-chlor-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid udtrykt i LD₅₀ (mg/kg, p.o. på rotter) er efter 10 dages forløb 707 $\pm$ 55.

20 De her omhandlede forbindelser med formelen I skal anvendes som lægemidler, f.eks. i form af farmaceutiske præparater, som indeholder selve forbindelserne eller deres syreadditionssalte i blanding med et til enteral, f.eks. oral, eller parenteral anvendelse egnet farmaceutisk, organisk eller uorganisk indifferent bæremateriale, f.eks. vand, gelatine, gummi arabicum, mælkesukker, stivelse, magnesiumstearat, talk, vegetabilsk olie eller polyalkylenglycoler. De farmaceutiske præparater kan foreligge i fast form, f.eks. som tabletter, dragées, suppositorier eller kapsler, eller i flydende form, f.eks. som opløsninger, suspensioner eller emulsioner. De er eventuelt steriliserede og/eller indeholder hjælpestoffer, f.eks. konserverings-, stabiliserings-, fugte- eller emulgeringsmidler, salte til ændring af det osmotiske tryk eller pufferstoffer. Præparaterne kan også indeholde andre terapeutisk værdifulde stoffer.

25

30

35

0

Hensigtsmæssige farmaceutiske doseringsformer indeholder fra ca. 1 til 100 mg af en forbindelse med form-
len I eller et farmaceutisk anvendeligt syreadditionssalt
deraf. Hensigtsmæssige orale doseringsområder ligger på
5 fra ca. 0,1 mg/kg pr. dag til ca. 5 mg/kg pr. dag. Hensigts-
mæssige parenterale doseringsområder ligger på fra ca.
0,01 mg/kg pr. dag til ca. 0,5 mg/kg pr. dag. De nævnte om-
råder kan imidlertid være større eller mindre, alt efter
det individuelle behov og fagmandens forskrift. Den orale
10 indgivelse er foretrukket.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere
ved hjælp af de følgende eksempler.

Eksempel 1

15

35 g p-chlorbenzoylchlorid sættes under omrøring og
afkøling med isvand dråbevis til en opløsning af 26 g N-
-(2-aminoethyl)-morpholin i 200 ml pyridin. Derefter omrø-
res reaktionsblandingen yderligere ved stuetemperatur nat-
ten over. Reaktionsblandingen indampes til tørhed, og re-
20 manensen indampes to gange med 200 ml toluen. Den faste re-
manens optages derpå i 300 ml isvand og 300 ml methylen-
chlorid og gøres basisk med 3 N natriumhydroxidopløsning.
Faserne adskilles, og methylenchloridekstrakten vaskes med
vand, tørres over natriumsulfat og indampes til tørhed.
25 Remanensen omkrystalliseres fra isopropanol, og der fås
41,5 g p-chlor-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid med smp.
137°C.

På analog måde fremstilles følgende forbindelser:

30 α,α,α -trifluor-N-(2-morpholinoethyl)-p-toluamid med
smp. 120-121°C;

p-tert.butyl-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid med
smp. 94°C;

p-fluor-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid med smp.
136-137°C;

35

p-brom-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid med smp.
140-141°C;

0

p-iod-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid med smp. 160°C ;
2,4-dichlor-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid med smp.
 120°C .

5 Eksempel 2

13 g N-(2-aminoethyl)-morpholin sættes under omrøring og afkøling med isvand dråbevis til en opløsning af 17,5 g p-chlorbenzoylchlorid i 100 ml diethylether. Efter endt tilsætning omrøres reaktionsblandingen ved stuetemperatur i 2 timer. Det krystallinske produkt fraskilles ved
10 filtrering og vaskes med diethylether. Efter omkrystallisation fra isopropanol fås der 9,1 g p-chlor-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid-hydrochlorid med smp. $207-208^{\circ}\text{C}$.

På analog måde fremstilles 4-chlor-N-(2-morpholinoethyl)-2-nitrobenzamid-hydrochlorid med smp. 208°C .
15

Eksempel 3

10,5 g p-chlorbenzoesyreanhydrid sættes portionsvis under omrøring og afkøling med isvand til en opløsning af
20 4,55 g N-(2-aminoethyl)-morpholin i 100 ml pyridin. Efter endt tilsætning omrøres reaktionsblandingen ved stuetemperatur natten over. Reaktionsblandingen inddampes til tørhed, og remanensen inddampes med 2 x 100 ml toluen. Den faste remanens optages i 200 ml methylenchlorid og 200 ml
25 vand og gøres basisk med 3 N natriumhydroxidopløsning. Faserne adskilles, og methylenchloridekstrakten vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og inddampes. Remanensen omkrystalliseres fra isopropanol, og der fås 4,5 g p-chlor-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid, som er identisk med det
30 ifølge eksempel 1 opnåede produkt.

Eksempel 4

5,3 ml chlormyresyreethylester sættes dråbevis under omrøring og afkøling med isvand til en opløsning af
35 8,6 g p-chlorbenzoesyre og 7,6 ml triethylamin i 150 ml

0 acetone. Efter 1 time ved 0°C tilsættes der dråbevis en
opløsning af 6,5 g (N-(2-aminoethyl)-morpholin i 50 ml ace-
tone, og der omrøres ved stuetemperatur natten over. Reak-
tionsblandingen indampes derefter, henstilles i køleskab
5 i 2 timer og filtreres. Filtratet indampes til tørhed,
og remanensen optages i 250 ml vand og 250 ml methylenchlo-
rid. Faserne adskilles, og methylenchloridekstrakten tør-
res over natriumsulfat og indampes. Remanensen omkrystal-
liseres fra isopropanol, og der fås 7,8 g p-chlor-N-(2-mor-
10 pholinoethyl)-benzamid, som er identisk med det ifølge ek-
sempel 1 opnåede produkt.

Eksempel 5

8,2 g p-chlorbenzoesyremethylester og 6,25 g N-(2-
15 -aminoethyl)-morpholin omrøres ved 120°C i 6 timer. Reak-
tionsblandingen afkøles til stuetemperatur og henstilles
efter tilsætning af 40 ml diethylether i køleskab natten
over. Det krystallinske produkt fraskilles ved filtrering,
vaskes med diethylether og omkrystalliseres fra isopropa-
20 nol. Der fås 2,6 g p-chlor-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid,
som er identisk med det ifølge eksempel 1 opnåede produkt.

Eksempel 6

Til en opløsning af 2,6 g N-(2-aminoethyl)-morpho-
25 lin i 100 ml tetrahydrofuran sættes der 5,55 g p-chlor-
benzoesyre-p-nitrophenylester, som derefter henstilles ved
stuetemperatur natten over. Derpå indampes reaktionsblan-
dingen til tørhed, og remanensen optages i 200 ml methylen-
chlorid. Methylenchloridopløsningen vaskes med 3 x 50 ml
30 af en 1% 's natriumhydroxidopløsning og neutralt med
2 x 50 ml vand, tørres over natriumsulfat og indampes til
tørhed. Remanensen omkrystalliseres fra isopropanol, og
der fås 3,1 g p-chlor-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid, som
er identisk med det ifølge eksempel 1 opnåede produkt.

0

Eksempel 7

Til en opløsning af 1,3 g N-(2-aminoethyl)-morpholin i 100 ml dioxan sættes der 2,4 g N-(p-chlorbenzoyl)-succinimid, og der omrøres ved stuetemperatur natten over. Derefter indampes reaktionsblandingen til tørhed. Til den olieagtige remanens sættes der 50 ml isvand, og den krystalliserende reaktionsblanding henstilles i køleskab natten over. Produktet fraskilles ved filtrering, vaskes med koldt vand, tørres og omkrystalliseres fra isopropanol. Der fås 0,65 g p-chlor-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid, som er identisk med det ifølge eksempel 1 opnåede produkt.

10

Eksempel 8

7,8 g p-chlorbenzoesyre og 6,5 g N-(2-aminoethyl)-morpholin opløses i 150 ml pyridin, og der tilsættes 10,5 g dicyclohexylcarbodiimid ved 4°C og omrøres ved 4°C i 4 timer og ved stuetemperatur natten over. Derefter hældes reaktionsblandingen i 1 liter vand, og det dannede dicyclohexylurinstof fraskilles ved filtrering. Filtratet ekstraheres med 2 x 200 ml methylenchlorid. Methylenchloridekstrakten tørres over natriumsulfat og indampes til tørhed, hvorefter remanensen omkrystalliseres fra isopropanol. Der fås 0,6 g p-chlor-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid, som er identisk med det ifølge eksempel 1 opnåede produkt.

20

Eksempel 9

Til 5,2 g N-(2-aminoethyl)-morpholin sættes der i 80 ml pyridin ved -5°C under omrøring i løbet af 15 minutter 2,8 g phosphortrichlorid i 20 ml pyridin. Reaktionsblandingen omrøres i 30 minutter ved -5°C og i 90 minutter ved stuetemperatur. Derpå tilsættes der 3,1 g p-chlorbenzoesyre, og reaktionsblandingen opvarmes i 3 timer ved 90°C. Reaktionsblandingen indampes til tørhed, og remanensen indampes på ny med 2 x 100 ml toluen. Den faste remanens optages i 100 ml methylenchlorid og 100 ml isvand, og

30

0 blandingen gøres basisk med 3 N natriumhydroxidopløsning.
Faserne adskilles, og methylenchloridekstrakten vaskes
med vand, tørres over natriumsulfat og inddampes. Remanen-
sen omkrystalliseres fra isopropanol, og der fås 1,3 g p-
5 -chlor-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid, som er identisk med
det ifølge eksempel 1 opnåede produkt.

Eksempel 10

55,4 g p-chlorbenzoylaziridin og 26,5 g morpholin
10 koges i 2 timer ved tilbagesvaling i 250 ml toluen. Derefter
afkøles opløsningen til stuetemperatur, hvorved der
fremkommer krystaller. Den krystalliserende opløsning hen-
stilles i køleskab natten over. Reaktionsproduktet fra-
skilles derefter ved filtrering, vaskes med toluen og om-
15 krystalliseres fra isopropanol. Der fås 75,9 g p-chlor-
-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid, som er identisk med det
ifølge eksempel 1 opnåede produkt.

Eksempel 11

20 5,45 g p-chlor-N-(2-chlorethyl)-benzamid og 8,7 g
morpholin omrøres i 2 timer ved 100°C. Reaktionsblandin-
gen afkøles til stuetemperatur, og der tilsættes 50 ml
vand. Reaktionsblandingen gøres derefter basisk med 10% 's
ammoniakopløsning og ekstraheres med 3 x 50 ml methylen-
25 chlorid. Methylenchloridekstrakten tørres over natrium-
sulfat og inddampes, hvorefter remanensen chromatografe-
res over en kiselgelsøjle med en blanding af chloroform
og ethanol. Omkrystallisation fra isopropanol giver 2,2 g
p-chlor-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid, som er identisk
30 med det ifølge eksempel 1 opnåede produkt.

Eksempel 12

26 g p-chlorbenzaldehyd og 24 g N-(2-aminoethyl)-
-morpholin koges ved tilbagesvaling i 3 timer i 150 ml
35 benzen under udskillelse af vand. Reaktionsblandingen ind-

0 dampes derefter til tørhed, og remanensen destilleres ved
165°C/0,01 mm Hg. 5 g af den fremkomne 4-[2-[(p-chlorbenzy-
liden)-amino]-ethyl]-morpholin, 2,3 g natriumacetat og
3 ml 30% 's hydrogenperoxid omrøres i 60 ml methanol ved
5 stuetemperatur natten over. Derefter indampes reaktions-
blandingen til tørhed, og remanensen optages i 50 ml methy-
lenchlorid og 50 ml vand. Faserne fraskilles, og den van-
dige fase ekstraheres med 50 ml methylenchlorid. Methylen-
chloridekstrakten tørres over natriumsulfat og indampes,
10 og remanensen chromatograferes over en kiselgelsøjle med
en blanding af chloroform og ethanol. De rene fraktioner
forenes og indampes, og remanensen omkrystalliseres fra
isopropanol. Der fås 0,7 g p-chlor-N-(2-morpholinoethyl)-
-benzamid, som er identisk med det ifølge eksempel 1 opnåe-
15 de produkt.

Eksempel 13

900 mg p-chlor-N-(2-morpholinoethyl)-thiobenzamid-
-hydrochlorid koges ved tilbagesvaling i 10 timer sammen
20 med 2 g blytetraacetat i 100 ml vand. Reaktionsblandingen
filtreres, og filtratet indampes til tørhed. Remanensen
chromatograferes over en kiselgelsøjle med en blanding af
chloroform og ethanol. Omkrystallisation fra isopropanol
giver 0,3 g p-chlor-N-(2-morpholinoethyl)-benzamid, som er
25 identisk med det ifølge eksempel 1 opnåede produkt.

Eksempel 14

1,0 g p-chlor-N-(2-morpholinoethyl)-thiobenzamid-
-hydrochlorid koges sammen med 35 ml 1,2-butylenoxid i
30 14 timer ved tilbagesvaling i 100 ml methanol. Reaktions-
blandingen indampes til tørhed, og remanensen omkrystal-
liseres fra isopropanol. Der fås 0,6 g p-chlor-N-(2-mor-
pholinoethyl)-benzamid, som er identisk med det ifølge ek-
sempel 1 opnåede produkt.

0

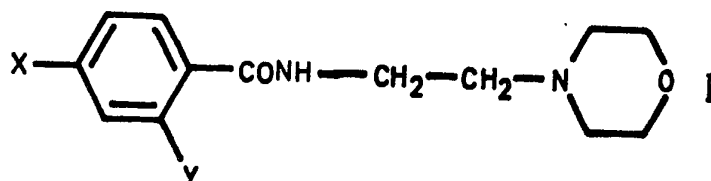
Eksempel 15

4,0 g α -(p-chlorphenyl)-N-(2-morpholinoethyl)-nitron
opvarmes til 90°C i 24 timer i 15 ml iseddike og 15 ml eddi-
kesyreanhydrid. Reaktionsblandingen afkøles til stuetempera-
5 tur, hældes i 200 ml isvand og gøres basisk med 20%'s na-
triumhydroxidopløsning. Derefter ekstraheres reaktionsblan-
dingen med 2 x 100 ml methylenchlorid. Methylenchlorideks-
trakten vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og ind-
dampes, hvorefter remanensen chromatograferes over en kisel-
10 gelsøjle med en blanding af chloroform og ethanol. Omkry-
stallisation af isopropanol giver 0,13 g p-chlor-N-(2-mor-
pholinoethyl)-benzamid, som er identisk med det ifølge ek-
sempel 1 opnåede produkt.

0

P a t e n t k r a v .

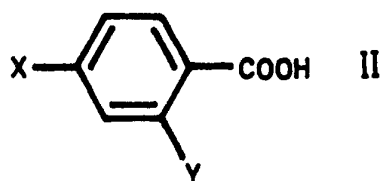
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af farmako-
logisk virksomme N-(2-morpholinoethyl)-benzamider med den
5 almene formel



10

i hvilken X betyder halogen, trifluormethyl eller C₃₋₄-al-
kyl, og Y betyder hydrogen, halogen eller nitro, eller sy-
readditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man

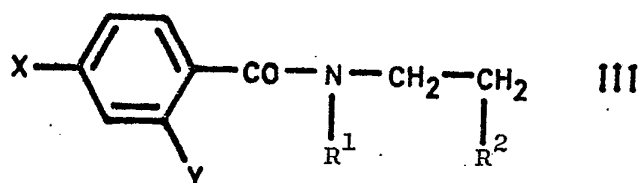
(a) omsætter N-(2-aminoethyl)-morpholin med en for-
15 bindelse med den almene formel



20

i hvilken X og Y har den ovennævnte betydning, i form af
den frie syre eller i form af et reaktionsdygtigt, funk-
tionelt derivat deraf, eller at man

(b) omsætter morpholin med en forbindelse med den
25 almene formel

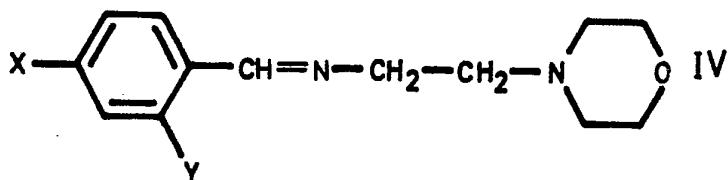


30

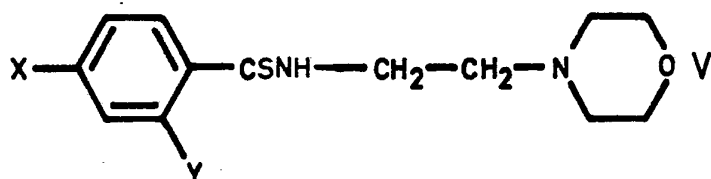
i hvilken X og Y har den ovennævnte betydning, og R¹ be-
tyder hydrogen, og R² betyder halogen, eller R¹ og R² til-
sammen udgør en binding, eller at man

(c) oxiderer en forbindelse med den almene formel

35

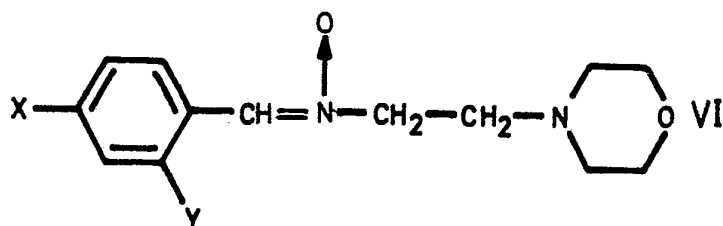


i hvilken X og Y har den ovennævnte betydning, eller at man
(d) afsvovler et thioamid med den almene formel



i hvilken X og Y har den ovennævnte betydning, til det til-
svarende amid, eller at man

(e) i en nitron med den almene formel



i hvilken X og Y har den ovennævnte betydning, omlejrer

grupperingen -CH=N- til grupperingen -C(=O)-NH- , hvorefter den
fremkomne forbindelse med formlen I om ønsket omdannes til
et syreadditionssalt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at der som udgangsmateriale anvendes en forbindelse med
formlen II, III, IV, V eller VI, hvori X betyder halogen.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t
ved, at der som udgangsmateriale anvendes en
forbindelse med formlen II, III, IV, V eller VI, hvori Y be-
tyder hydrogen eller nitro.

0

4. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at der som udgangsmateriale anvendes en forbindelse med formlen II, III, IV, V eller VI, hvori X betyder chlor, og Y betyder hydrogen.

5

5. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at der som udgangsmateriale anvendes en forbindelse med formlen II, III, IV, V eller VI, hvori X betyder iod, og Y betyder hydrogen.

10

6. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at der som udgangsmateriale anvendes en forbindelse med formlen II, III, IV, V eller VI, hvori X betyder fluor, og Y betyder hydrogen.

15

7. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at der som udgangsmateriale anvendes en forbindelse med formlen II, III, IV, V eller VI, hvori X betyder brom, og Y betyder hydrogen.

20

8. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at der som udgangsmateriale anvendes en forbindelse med formlen II, III, IV, V eller VI, hvori X betyder chlor, og Y betyder nitro.

25

9. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at der som udgangsmateriale anvendes en forbindelse med formlen II, III, IV, V eller VI, hvori X og Y hver for sig betyder chlor.

30

10. Fremgangsmåde ifølge krav 1 og 3, k e n d e t e g n e t ved, at der som udgangsmateriale anvendes en forbindelse med formlen II, III, IV, V eller VI, hvori X betyder trifluormethyl, og Y betyder hydrogen.

35

0

11. Fremgangsmåde ifølge krav 1 og 3, k e n d e -
t e g n e t ved, at der som udgangsmateriale anvendes en
forbindelse med formlen II, III, IV, V eller VI, hvori X
betyder tert.butyl, og Y betyder hydrogen.

Fremdragne publikationer:

DE offentliggørelsesskrift nr. 2013532
DE patenter nr. 1139842, 1277257.