

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: **78100205.0**

51 Int. Cl.²: **C 07 D 265/30, A 61 K 31/535**

22 Anmeldetag: **21.06.78**

30 Priorität: **27.06.77 DE 2728898**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
21.02.79 Patentblatt 79/4

84 Benannte Vertragsstaaten:
DE FR GB NL

71 Anmelder: **Dr. Karl Thomae GmbH**
Postfach 720
D-7950 Biberach (Riss)(DE)

72 Erfinder: **Pieper, Helmut, Dr.Dipl.-Chem.**
Kapellenweg 5
D-7950 Biberach 1(DE)

72 Erfinder: **Noll, Klaus, Dr. Dipl.-Chem.**
Im Schönblick 3
D-7951 Warthausen 1(DE)

72 Erfinder: **Krüger, Gerd, Dr. Dipl.-Chem.**
Ginsterhalde 30
D-7950 Biberach 1(DE)

72 Erfinder: **Keck, Johannes, Dr. Dipl.-Chem.**
Talfeldstrasse 27
D-7950 Biberach 1(DE)

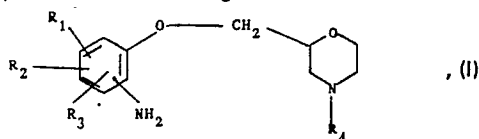
72 Erfinder: **Kähling, Joachim, Dr.**
Haydnweg 8
D-7950 Biberach 1(DE)

72 Erfinder: **Ziegler, Harald, Dr.**
Händelstrasse 10
D-7950 Biberach 1(DE)

72 Erfinder: **Ballhause, Helmut**
Föhrenweg 6
D-7950 Biberach 1(DE)

54 **Aminophenoxymethyl-2-Morpholinderivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.**

57 **Morpholinderivate der allgemeinen Formel**



in der

R₁ ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder die Methyl-
gruppe,

R₂ ein Wasserstoff- oder Halogenatom,

R₃ ein Wasserstoffatom oder die Nitrogruppe und

R₄ ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe, eine Carbalkoxygruppe, die Phenyl- oder Benzylgruppe bedeuten, und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen und organischen Säuren, und diese sie enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung. Die Verbindungen weisen eine Wirkung auf das Zentralnervensystem, insbesondere jedoch antidepressive, antikonvulsive und/oder sedierend - muskelrelaxierende oder anxiolytische Wirkungen, und lassen sich durch Reduktion einer entsprechenden Nitroverbindung oder durch Abspaltung eines Schutzrestes nach an sich bekannten Methoden herstellen.

EP 0 000 693 A1

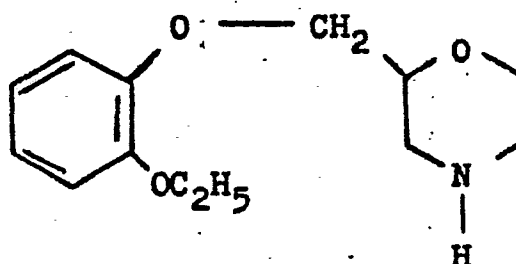
0000693

- 1 -

BEZEICHNUNG GEÄNDERT
siehe Titelseite

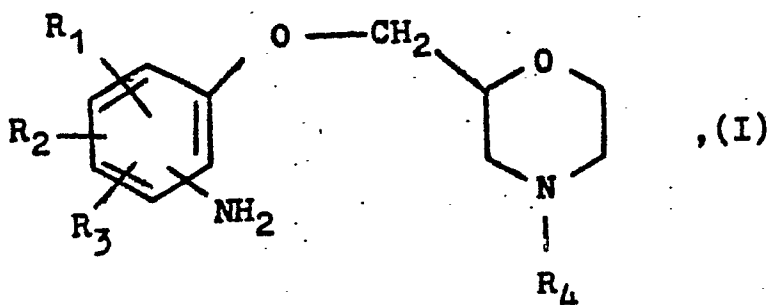
Beschreibung:

Im Britischen Patent 1 260 886 wird unter anderem die Verbindung der Formel



beschrieben, welche eine Wirkung auf das Zentralnervensystem aufweist.

Es wurde nun gefunden, daß die neuen Morpholinderivate der allgemeinen Formel



in der

- R₁ ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder die Methylgruppe,
- R₂ ein Wasserstoff- oder Halogenatom,
- R₃ ein Wasserstoffatom oder die Nitrogruppe und
- R₄ ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe, eine Carbalkoxygruppe, die Phenyl- oder Benzylgruppe bedeuten, und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen

und organischen Säuren ebenfalls wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, nämlich bei einer größeren therapeutischen Breite eine Wirkung auf das Zentralnervensystem, insbesondere antidepressive, antikonvulsive und/oder sedierend-muskelrelaxierende oder anxiolytische Wirkungen.

Unter dem bei der Definition der Reste R_1 und R_2 erwähnten Ausdruck "Halogenatom" ist insbesondere ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, unter dem bei der Definition des Restes R_4 erwähnten Ausdruck "niedere Alkylgruppe" insbesondere eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen" und unter "Carbalkoxygruppe" eine Carbalkoxygruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen zu verstehen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit vor allem die neuen Morpholinderivate der obigen allgemeinen Formel I, in der

- R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder die Methylgruppe,
- R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
- R_3 ein Wasserstoffatom oder die Nitrogruppe
und
- R_4 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Carbalkoxygruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Phenyl- oder Benzylgruppe bedeuten, deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen und organischen Säuren, diese sie enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

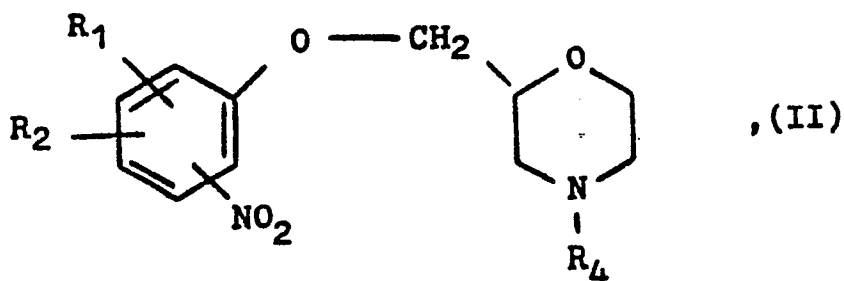
Für die bei der Definition des Restes R_4 erwähnten Bedeutungen kommt somit insbesondere die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, sec. Butyl-, tert. Butyl-, Carbomethoxy-, Carbäthoxy-, Carbisopropoxy-, Carbo-
propoxy-, Phenyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

Bevorzugte Morpholin-Derivate der vorliegenden Erfindung sind jedoch die 2-Amino- und 4-Aminoverbindungen der obigen allgemeinen Formel I. Besondere bevorzugte Verbindungen der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel I sind hierbei diejenigen, in denen einer der Reste

R_1 oder R_2 in 3- oder 5-Stellung ein Bromatom und der andere der Reste R_1 oder R_2 in 3- oder 5-Stellung ein Wasserstoff- oder Bromatom,
 R_3 ein Wasserstoffatom und
 R_4 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder die Carbäthoxygruppe bedeuten.

Erfindungsgemäß werden die neuen Morpholinderivate der allgemeinen Formel I nach folgenden Verfahren erhalten:

a) Reduktion einer Nitroverbindung der allgemeinen Formel



in der

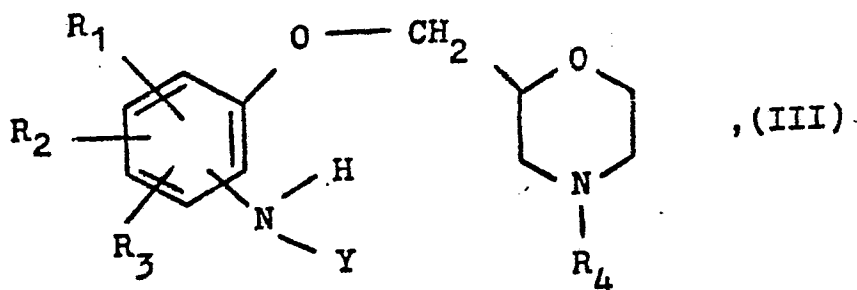
R_1 , R_2 und R_4 wie eingangs definiert sind.

Die Reduktion wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Äthylacetat, Eisessig oder Wasser/Salzsäure in Gegenwart eines Elektronendonators wie naszierender Wasserstoff, z.B. Zink/Salzsäure oder Eisen/Schwefelsäure, wie katalytisch angeregter Wasserstoff, z.B. Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie

Raney-Nickel, Palladium/Kohle oder Platin, oder mit Zinn-II-chlorid/Salzsäure oder Eisen-II-sulfat/Natronlauge bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Führt man die Reduktion mit einer Verbindung der allgemeinen Formel II durch, in der R_1 und/oder R_2 ein Chlor- oder Bromatom und/oder R_4 die Benzylgruppe darstellt, so können diese Reste bei der Reduktion mit katalytisch angeregtem Wasserstoff ganz oder teilweise während der Umsetzung durch Wasserstoffatome ersetzt werden.

- b) Abspaltung einer Schutzgruppe von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_4 wie eingangs definiert sind und

Y eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe wie die Benzyl-,

Formyl-, Acetyl-, Benzoyl- oder Carbäthoxygruppe darstellt.

Stellt die Schutzgruppe Y eine Acyl- oder Kohlensäureestergruppe dar, so erfolgt die Abspaltung der Schutzgruppe hydrolytisch, vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Äthanol, Isopropanol oder Dioxan/Wasser in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natronlauge, Kalilauge oder Ammoniak bei Temperaturen

zwischen 50 und 120°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Bedeutet hierbei in einer Verbindung der allgemeinen Formel III R_4 eine Carbalkoxygruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, so wird diese bei der Hydrolyse durch ein Wasserstoffatom ersetzt.

Stellt die Schutzgruppe Y eine Benzylgruppe dar, so erfolgt die Abspaltung dieser Schutzgruppe hydrogenolytisch, vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Äthylacetat oder Eisessig, mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel oder Palladium/Kohle bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C und bei einem Wasserstoffdruck von 1-7 Atmosphären. Bedeutet hierbei in einer Verbindung der allgemeinen Formel III R_1 und/oder R_2 ein Chlor- oder Bromatom und/oder R_4 die Benzylgruppe, so können diese bei der Hydrogenolyse jeweils durch ein Wasserstoffatom ersetzt werden.

Eine erfindungsgemäß erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_3 und R_4 wie eingangs definiert sind und R_1 und/oder R_2 ein Wasserstoffatom darstellen, kann anschließend gewünschtenfalls mittels Halogenierung in eine entsprechende Chlor- oder Bromverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden

und/oder eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 einen Aralkylrest wie die Benzylgruppe darstellt, kann anschließend mittels eines Halogen-ameisensäureesters in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Carbalkoxygruppe darstellt, übergeführt werden

und/oder eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Carbalkoxygruppe darstellt, kann anschließend mittels Hydrolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 ein Wasserstoffatom darstellt, übergeführt werden.

Die anschließende Halogenierung wird beispielsweise mit Chlor, Brom, Sulfurylchlorid oder Tribromphenolbrom, vorzugsweise in einem Lösungsmittel, z.B. in 50-100%iger Essigsäure, in Chloroform oder in Methylenchlorid, oder mit Phenyljoddichlorid in Tetrahydrofuran und in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triäthylamin oder Pyridin, und zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -20 und 50°C durchgeführt. Pro Mol einer eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel I, welche als Base oder auch als Salz, z.B. als Mono- oder Dihydrochlorid eingesetzt werden kann, werden zweckmäßigerweise ein Mol bzw. zwei Mol an Halogenierungsmittel oder auch ein Überschuß von beispielsweise bis zu 10 Mol, vorzugsweise jedoch ein Überschuß bis zu 10 % des eingesetzten Halogenierungsmittels, verwendet.

Die anschließende Umsetzung mit einem Halogen-ameisensäureester z.B. mit Chlorameisensäuremethylester, Chlorameisensäureäthylester, Chlorameisensäurepropylester oder Chlorameisensäureisopropylester, wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Äthylchlorid, Toluol oder Tetrachloräthylen bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C , vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

Die anschließende Hydrolyse wird vorzugsweise in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder einer Base wie Natronlauge oder Kalilauge zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Äthanol, Isopropanol oder Dioxan/Wasser bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C , vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Ferner können die erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I gewünschtenfalls mit anorganischen oder organischen Säuren in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit ein oder zwei Äquivalenten der betreffenden

Säure übergeführt werden. Hierbei haben sich beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure als geeignet erwiesen.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III erhält man nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise durch Umsetzung eines entsprechenden Phenols mit Epichlorhydrin in Gegenwart von Natrium- oder Kaliumhydroxid; das so erhaltene Epoxiderivat wird durch Umsetzung mit einem entsprechenden Amin und anschließende Cyclisierung mit Thionylchlorid in Dimethylformamid zu dem entsprechenden Morpholinderivat übergeführt.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Morpholinderivate der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen und organischen Säuren wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, nämlich eine Wirkung auf das Zentralnervensystem, insbesondere jedoch antidepressive, antikonvulsive und/oder sedierend-muskelrelaxierende oder anxiolytische Wirkungen.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

- A = 2-(2-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid,
- B = 2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-hydrochlorid,
- C = 2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid,
- D = 2-(2-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-4-tert.butyl-morpholin-hydrochlorid und
- E = 2-(2-Amino-5-brom-4-chlor-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-dihydrochlorid

im Vergleich zu

F = 2-(2-Äthoxy-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid

auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

1. Die antidepressive Wirkung wurde am Modell des Antagonismus gegen die durch Reserpin hervorgerufene Hypothermie bei Mäusen (ASKEW, B. M., Life Sci. 2, 725, 1963) geprüft. Bei 20 - 26 g schweren männlichen Mäusen wurde durch 3 mg/kg Reserpin s.c. Hypothermie erzeugt. 17 Stunden später wurde die Körpertemperatur mittels eines elektrischen Schlundsondenthermometers gemessen. Anschließend wurden Gruppen von 6 - 10 Tieren die zu prüfenden Substanzen in der Dosis von 40 mg/kg p.o. verabreicht. Kontrollgruppen erhielten das Lösungsmittel (Aqua dest.). Die Körpertemperaturen wurden 1 - 4 Stunden nach Substanzverabreichung in stündlichem Abstand gemessen. Zur Auswertung wurden der maximale Wiederanstieg der Körpertemperatur der Substanzgruppe mit den Temperaturen der Kontrolltiergruppen verglichen und die Temperaturunterschiede mit dem MANN-WHITNEY-U-Test auf Signifikanz geprüft.
2. Die antikonvulsive Wirkung der zu prüfenden Substanzen wurde am Modell der Wirkung gegen den maximalen Elektrokampf bei Mäusen (SWINYARD, E. A., BROWN, W. C., GOODMAN, L. A., J. Pharmacol. exp. Ther 106, 319, 1952) ermittelt. Dazu wurde bei 10 männlichen, 20-26 g schweren Mäusen ein Krampfzustand mit Wechselstrom (50 mA, 50 Hz, 0,2 sec Dauer) über mit physiologischer Kochsalz-Lösung angefeuchtete, an den Kopf der Tiere gelegte Metallelektroden erzeugt, wobei das Ausbleiben der tonischen Extensorkomponente dieses Krampfes 150 Minuten nach Substanzgabe als antikonvulsive Wirkung gewertet wurde. ED₅₀-Werte wurden als Dosen mit 50%iger Krampfhemmung nach LITCHFIELD und WILCOXON (J. Pharmacol. exp. Ther. 96, 99, 1949) berechnet.

3. Die muskelrelaxierend-sedierende Wirkung der zu prüfenden Verbindungen wurde mit der Methode der Beeinflussung des Haltevermögens von Mäusen in rotierenden Drahtzylindern (YOUNG, D. M., LEWIS, A. H., Science 105, 368, 1947) geprüft. Hierbei wurden bei jeweils 10 weiblichen 20-26 g schweren Mäusen pro Dosis 90 - 120 Minuten nach oraler Substanzverabreichung die Anzahl der im Versuchsverlauf aus den Zylindern fallenden Tiere festgestellt. ED₅₀-Werte wurden graphisch als die Dosen ermittelt, bei denen sich 50 % der Tiere nicht in den Zylindern halten konnten.
4. Die angsthemmende Wirkung der Substanzen wurde an 180 - 190 g schweren, weiblichen Ratten nach dem Verfahren von J. R. FOGEL, B. BEER und D. E. CLODY (Psychopharmacologia (Berl.) 21, 1971) geprüft. Hierbei diente die Anzahl der von durstigen Ratten beim Trinken hingenommenen Elektroschocks als Maß der Angsthemmung. Tiere unter dem Einfluß angsthemmender Substanzen nehmen mehr Elektroschocks hin als Kontrolltiere. Die zu prüfenden Substanzen wurden den Tieren eine Stunde vor Versuch in der Standarddosis von 10 mg/kg p.o., verabreicht. Die Differenzen in der Anzahl hingenommener Elektroschocks zwischen Substanztieren und Kontrolltieren wurden mit dem MANN-WHITNEY-U-Test auf statistische Signifikanz geprüft. Die mittlere Anzahl der Trinkakte betrug bei den Kontrollgruppen $2,9 \pm 0,4$ pro Tier.

Die nachfolgende Tabelle enthält die Ergebnisse der Versuche 1 bis 4:

Substanz	Versuch 1 Reserpin Maus 40 mg/kg; +°C	Versuch 2 Elektrokrampf Maus ED ₅₀ --Hemmung mg/kg	Versuch 3 Muskelrelax. + Sedierung Maus ED ₅₀ , mg/kg	Versuch 4 Angsthemmung Ratte bei 10 mg/kg
A	10,7*	26,5	> 200	+ 0,6
B	8,4*	26	60	- 0,2
C	7,3*	17,5	21	+ 1,1*
D	0,6	150	> 200	+ 5,1*
E	1,0	200	> 200	+ 5,8*
F	9,8*	42	~ 200	+ 1,1

* Signifikanter Unterschied gegenüber Kontrollen, $p \leq 0,05$

5. Die toxische Wirkung der zu prüfenden Substanzen wurde

- a) als LD₅₀-Wert, als Dosis bei der 50 % der Tiere nach einmaliger oraler Substanzverabreichung und 14-tägiger Nachbeobachtung starben, nach dem Verfahren von LITCHFIELD und WILCOXON (J. Pharmacol. exp. Ther. 96, 99, 1949) ermittelt. Hierbei wurden pro Dosis 5 weibliche und 5 männliche 20 - 26 g schwere Mäuse verwendet.
- b) In orientierenden Toxizitätsprüfungen wurden 5 weiblichen 20-26 g schweren Mäusen die Substanzen mit 200, 500 oder 1 000 mg/kg oral verabreicht und die Tiere 24 Stunden nachbeobachtet:

Substanz	Toxische Wirkung
A	LD ₅₀ : 1520 mg/kg p.o.
B	> 500 mg/kg p.o. (0 von 5 Tieren gestorben)
C	> 200 mg/kg p.o. (0 von 5 Tieren gestorben)
D	> 500 mg/kg p.o. (0 von 5 Tieren gestorben)
E	> 1 000 mg/kg p.o. (1 von 5 Tieren gestorben)
F	LD ₅₀ : 520 mg/kg p.o.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Morpholinderivate der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen und organischen Säuren eignen sich daher insbesondere zur Behandlung von Depressionen und von Angstzuständen und lassen sich zur pharmazeutischen Anwendung in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien, Ampullen, Suspensionen oder Lösungen, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, einarbeiten. Die Einzeldosis am Menschen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 20 bis 50 mg.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel A1,2-Epoxy-3-(2-nitro-phenoxy)-propan

Eine Mischung von 318 g o-Nitrophenol, 304 g Epichlorhydrin und 160 g festem Kaliumhydroxid in 3 l Wasser werden 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird die Mischung 3 x mit je 1000 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigte Chloroform-Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wird in 500 ml Isopropanol aufgenommen. Nach Zusatz von 500 ml Petroläther tritt Kristallisation ein. Die Kristalle werden abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Schmelzpunkt: 45 - 47°C

Beispiel B4-Benzyl-2-(2-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid

70 g 1,2-Epoxy-3-(2-nitro-phenoxy)-propan und 57,5 g Benzylamino-Äthanol werden in 300 ml Chloroform gelöst. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird die Mischung 3 Stunden lang auf 140°C erhitzt. Nach dieser Zeit wird in 300 ml Dimethylformamid gelöst und diese Lösung auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur gibt man unter Rühren tropfenweise 29,6 ml Thionylchlorid zu, rührt 3 Stunden lang bei Raumtemperatur und erhitzt anschließend 16 Stunden lang auf Rückflußtemperatur. Nach Abkühlen wird in Eis/Natronlauge eingerührt, wobei darauf geachtet wird, daß der pH-Wert > 7 bleibt. Es fällt ein schlecht filtrierbarer Niederschlag aus, der dreimal mit je 250 ml Chloroform extrahiert wird. Die vereinigten Chloroform-Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird über 1 kg Kieselgel säulenchromatographiert, wobei eine Mischung von Chloroform/Essigester = 4/1 als Elutionsmittel

dient. Die vereinigten Substanz enthaltenden Eluate werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Isopropanol aufgenommen und diese Lösung mit ätherischer Salzsäure angesäuert. Es tritt Kristallisation ein. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und aus Isopropanol/Äther = 1/1 umkristallisiert. Schmelzpunkt: 206 - 208°C.

Analog den Beispielen A und B wurden folgende Verbindungen hergestellt:

4-tert. Butyl-2-(2-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid
Schmelzpunkt: 175 - 177°C

4-Methyl-2-(4-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid
Schmelzpunkt: 216 - 218°C

4-Methyl-2-(2-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin
Schaum

4-Äthyl-2-(4-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid
Schmelzpunkt: 240 - 242°C

4-Isopropyl-2-(4-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid
Schmelzpunkt: 195 - 197°C

2-(4-Nitro-phenoxy-methylen)-4-methyl-morpholin
Schmelzpunkt: 105 - 107°C

4-tert. Butyl-2-(4-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid
Schmelzpunkt: 201 - 203°C

4-Isopropyl-2-(2-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid
Schmelzpunkt: 187 - 189°C

4-Benzyl-2-(5-methyl-2-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid
Schmelzpunkt: 192 - 194°C

4-Benzyl-2-(2-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid
Schmelzpunkt: 206 - 208°C

2-(4-Chlor-2-nitro-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-hydrochlorid
Schmelzpunkt: 208 - 210°C

4-Benzyl-2-(4-chlor-2-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid
Schmelzpunkt: 218 - 220°C

2-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-hydrochlorid
Schmelzpunkt: 205 - 206°C

4-Benzyl-2-(2-chlor-4-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid
Schmelzpunkt: 198 - 200°C

4-Benzyl-2-(5-methyl-2-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid
Schmelzpunkt: 198 - 200°C

4-Benzyl-2-(3-methyl-4-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid
Schmelzpunkt: 217 - 218°C

Die folgenden Verbindungen wurden durch Umsetzung der entsprechenden Benzylverbindung mit Carbäthoxychlorid (siehe Beispiel 6) hergestellt:

4-Carbäthoxy-2-(2-chlor-4-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin
Schmelzpunkt: 106 - 108°C

4-Carbäthoxy-2-(4-chlor-2-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin
Schmelzpunkt: 91 - 93°C

4-Carboäthoxy-2-(3-methyl-4-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin
Schmelzpunkt: 88 - 91°C

Beispiel C

3-(4-Acetamino-phenoxy)-1,2-epoxy-propan

Eine Mischung aus 178 g 4-Hydroxy-acetanilid, 166 g Epichlorhydrin und 52 g festem Natriumhydroxid in 1,2 l Wasser wird 20 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der feste Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Isopropanol kristallisiert.

Schmelzpunkt: 116 - 118°C.

Beispiel D

2-(4-Acetamino-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin

51 g 3-(4-Acetamino-phenoxy)-1,2-epoxy-propan und 37,8 g Benzyl-aminoäthanol werden in 250 ml Chloroform gelöst. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird die Mischung 3 Stunden lang auf 140°C erhitzt. Nach dieser Zeit wird in 200 ml Dimethylformamid gelöst und diese Lösung auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur gibt man unter Rühren tropfenweise 19,6 ml Thionylchlorid zu, rührt 3 Stunden lang bei Raumtemperatur und erhitzt anschließend 16 Stunden lang auf Rückflußtemperatur. Nach Abkühlen wird in Eis/Natronlauge eingerührt, wobei darauf geachtet wird, daß der pH-Wert > 7 bleibt. Es fällt ein schlecht filtrierbarer Niederschlag aus, der dreimal mit je 200 ml Chloroform extrahiert wird. Die vereinigte Chloroform-Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird über 800 g Kieselgel säulenchromatographiert, wobei Essigester als Elutionsmittel dient. Die vereinigten Substanz enthaltenden Eluate werden im Vakuum zur Trockne

BAD ORIGINAL

eingedampft. Der Rückstand wird in Toluol aufgenommen und durch Zusatz von Petroläther zur Kristallisation gebracht. Die Kristalle werden abgesaugt und mit Petroläther gewaschen.

Schmelzpunkt: 120 - 122°C.

Analog den Beispielen C und D wurden folgende Substanzen hergestellt:

2-(4-Acetamino-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-hydrochlorid
Schaum

2-(2-Acetamino-4-nitro-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin
öl

2-(2-Acetamino-4-nitro-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin
öl

Beispiel 1

2-(2-Amino-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid

25 g 4-Benzyl-2-(2-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid werden in 450 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 2 g 10%iger Palladiumkohle bei 5 at Druck und bei Raumtemperatur hydriert, bis die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen ist. Nach Entfernen des Katalysators wird die Methanol-Lösung im Vakuum zur Trockne eingeeengt, der Rückstand in heißem Äthanol gelöst und die Lösung mit ätherischer Salzsäure versetzt. Beim Stehenlassen tritt Kristallisation ein. Die Kristalle werden abgesaugt und mit einer Mischung aus Äthanol und Äther gewaschen.

Schmelzpunkt: 126 - 130°C.

Beispiel 22-(2-Amino-phenoxy-methylen)-4-tert.butyl-morpholin-hydrochlorid

16 g 4-tert.Butyl-2-(2-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid werden in 150 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 1 g 10%iger Palladiumkohle bei 5 at Druck und bei Raumtemperatur hydriert, bis die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen ist. Nach Entfernen des Katalysators wird die Methanol-Lösung im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert.

Schmelzpunkt: 224 - 226°C (Zers.).

Beispiel 34-Äthoxycarbonyl-2-(4-amino-2-chlor-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid

12 g 4-Äthoxycarbonyl-2-(2-chlor-4-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin werden in 200 ml Äthanol gelöst. Unter Kühlung mit Eis und unter Rühren tropft man 150 ml konz. Salzsäure zu und gibt danach unter weiterer Kühlung während 1,5 Stunden portionsweise 75 g Zinn-II-chlorid zu. Nach beendeter Zugabe gießt man auf Eis, steuert mit 10 n Natronlauge alkalisch und extrahiert 3 mal mit je 200 ml Chloroform. Die vereinigten Chloroform-Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Isopropanol gelöst und die Isopropanol-Lösung mit ätherischer Salzsäure angesäuert. Es tritt Kristallisation ein. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und mit Isopropanol gewaschen.

Schmelzpunkt: 116 - 117°C (Zers.).

Beispiel 42-(2-Amino-4-nitro-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-dihydrochlorid

17 g 2-(2-Acetamino-4-nitro-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin werden in 200 ml Äthanol gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 5 g Natriumhydroxid in 50 ml Wasser 2 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Die Lösung wird zur Entfernung des Alkohols eingeeengt, der Rückstand wird zwischen Wasser und Chloroform verteilt; der Chloroformextrakt wird getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in Isopropanol gelöst und mit äthanolischer Salzsäure angesäuert, worauf 2-(2-Amino-4-nitro-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-dihydrochlorid auskristallisiert; es wird abgesaugt mit wenig Isopropanol gewaschen und getrocknet. Schmelzpunkt: 230 - 233°C (Zers.).

Beispiel 52-(2-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid

9 g 2-(2-Amino-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid werden in 100 ml Eisessig gelöst. Unter Rühren tropft man hierzu eine Lösung von 3,7 ml Brom in 20 ml Eisessig. Nach beendeter Zugabe gießt man in Eiswasser, stellt mit 10 n Natronlauge alkalisch und extrahiert 3 mal mit je 200 ml Chloroform. Die vereinigten Chloroform-Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in Äthanol gelöst und mit ätherischer Salzsäure angesäuert. Der auskristallisierende Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol kristallisiert.

Schmelzpunkt: 207 - 209°C.

Beispiel 62-(2-Amino-3,5-dibrom-4-nitro-phenoxy-methylen)-4-carbäthoxy-morpholin

16 g 2-(2-Amino-3,5-dibrom-4-nitro-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin werden in 350 ml Toluol gelöst und nach Zugabe von 5 ml Carbäthoxychlorid 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird nach ca. 15-stündigem Stehen bei Raumtemperatur im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit Isopropanol verrieben, abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert, wobei 2-(2-Amino-3,5-dibrom-4-nitro-phenoxy-methylen)-4-carbäthoxy-morpholin vom Schmelzpunkt 105 - 107°C erhalten wird.

Beispiel 72-(4-Amino-2-chlor-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid

9 g 4-Äthoxycarbonyl-2-(4-amino-2-chlor-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid werden in 100 ml Methanol gelöst. Nach Zusatz von 10 g festem Natriumhydroxid wird 3 Stunden lang auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Lösung wird anschließend im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand zwischen Wasser und 100 ml Chloroform verteilt. Die wässrige Phase wird noch 2 mal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroform-Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Isopropanol gelöst. Die Lösung wird mit ätherischer Salzsäure angesäuert. Der auskristallisierende Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol kristallisiert.

Schmelzpunkt: 271 - 274°C.

Beispiel 82-(4-Amino-phenoxy-methylen)-4-methyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-Methyl-2-(4-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin durch katalytische Hydrierung analog Beispiel 2.

Schmelzpunkt: 179 - 182°C.

Beispiel 92-(2-Amino-phenoxy-methylen)-4-methyl-morpholin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-Methyl-2-(2-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin durch katalytische Hydrierung analog Beispiel 2.

Schmelzpunkt: 262 - 265°C (Zers.).

Beispiel 102-(4-Amino-phenoxy-methylen)-morpholin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-(4-Amino-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-dihydrochlorid durch katalytische Hydrierung analog Beispiel 1.

Schmelzpunkt: 250 - 254°C.

Beispiel 114-Äthyl-2-(4-amino-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-Äthyl-2-(4-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid durch katalytische Hydrierung analog Beispiel 2.

Schmelzpunkt: 199 - 200°C.

Beispiel 122-(4-Amino-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-Isopropyl-2-(4-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid durch katalytische Hydrierung analog Beispiel 2.
Schmelzpunkt: 179 - 181°C.

Beispiel 132-(4-Amino-phenoxy-methylen)-4-phenyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(4-Nitro-phenoxy-methylen)-4-phenyl-morpholin durch katalytische Hydrierung analog Beispiel 2.
Schmelzpunkt: 210 - 215°C (Zers.).

Beispiel 142-(4-Amino-phenoxy-methylen)-4-tert.butyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-tert.Butyl-2-(4-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid durch katalytische Hydrierung analog Beispiel 2.
Schmelzpunkt: 155 - 157°C.

Beispiel 152-(2-Amino-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-Isopropyl-2-(2-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid durch katalytische Hydrierung analog Beispiel 2.
Schmelzpunkt: 105 - 107°C.

BAD ORIGINAL

Beispiel 162-(2-Amino-5-methyl-phenoxy-methylen)-morpholin

Hergestellt aus 4-Benzyl-2-(5-methyl-2-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid durch katalytische Hydrierung analog Beispiel 1.

Schmelzpunkt: 108 - 110°C.

Beispiel 172-(2-Amino-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-Benzyl-2-(2-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid durch Reduktion mit Zinn-II-chlorid analog Beispiel 3.

Schmelzpunkt: 248 - 253°C.

Beispiel 182-(2-Amino-4-chlor-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-(4-Chlor-2-nitro-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-hydrochlorid durch Reduktion mit Zinn-II-chlorid analog Beispiel 3.

Schmelzpunkt: 248 - 252°C.

Beispiel 192-(2-Amino-4-chlor-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-Benzyl-2-(4-chlor-2-nitro-phenoxy-methylen)-

morpholin-hydrochlorid durch Reduktion mit Zinn-II-chlorid analog Beispiel 3.

Schmelzpunkt: 262 - 266°C.

Beispiel 20

2-(2-Amino-4-chlor-phenoxy-methylen)-4-carbäthoxy-morpholin

Hergestellt aus 4-Carbäthoxy-2-(4-chlor-2-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin durch Reduktion mit Zinn-II-chlorid analog Beispiel 3.

Schmelzpunkt: 110 - 112°C.

Beispiel 21

2-(4-Amino-2-chlor-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-hydrochlorid durch Reduktion mit Zinn-II-chlorid analog Beispiel 3.

Schau, Strukturbeweis durch NMR-Spektrum (CDCl₃):

6,3 - 6,8	ppm	Multipllett	(3 ar. H)
5,2 - 6,2	ppm	Singulett	(3H: NH ₂ + HCl)
3,8 - 3,95	ppm	Dublett	(2H: O-CH ₂ -C)
1,25 - 1,35	ppm	Dublett	(6H: CH ₃)

Beispiel 22

2-(4-Amino-2-chlor-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-Benzyl-2-(2-chlor-4-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid durch Reduktion mit Zinn-II-chlorid analog Beispiel 3.

Schmelzpunkt: 229 - 230°C.

Beispiel 23

2-(2-Amino-5-methyl-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-Benzyl-2-(5-methyl-2-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid durch Reduktion mit Zinn-II-chlorid analog Beispiel 3.

Schmelzpunkt: 191 - 193°C.

Beispiel 24

2-(4-Amino-3-methyl-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-Benzyl-2-(3-methyl-4-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid durch Reduktion mit Zinn-II-chlorid analog Beispiel 3.

Schmelzpunkt: 172 - 175°C.

Beispiel 25

2-(4-Amino-3-methyl-phenoxy-methylen)-4-carbäthoxy-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-Carbäthoxy-2-(3-methyl-4-nitro-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid durch Reduktion mit Zinn-II-chlorid analog Beispiel 3.

Schmelzpunkt: 195 - 198°C (Zers.).

Beispiel 26

2-(2-Amino-4-nitro-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-(2-Acetamino-4-nitro-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin und Natronlauge analog Beispiel 4.

Schmelzpunkt: 242 - 248°C (Zers.).

Beispiel 27

2-(4-Amino-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-(4-Acetamino-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin und Natronlauge analog Beispiel 4.

Schaum.

Ber.:	C	70,56	H	7,11	N	8,23
Gef.:		70,90		7,20		8,04

Beispiel 28

2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-4-methyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(4-Amino-phenoxy-methylen)-4-methyl-morpholin-hydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 211 - 213°C (Zers.).

Beispiel 29

2-(2-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-4-methyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(2-Amino-phenoxy-methylen)-4-methyl-morpholin-hydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 207 - 209°C.

Beispiel 30

2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(4-Amino-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-hydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 178 - 180°C.

Beispiel 31

2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(4-Amino-phenoxy-methylen)-morpholin-dihydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 183 - 185°C.

Beispiel 32

2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(4-Amino-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-dihydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 234 - 236°C

Beispiel 33

2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-4-tert.butyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(4-Amino-phenoxy-methylen)-4-tert.butyl-morpholin-hydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 228 - 230°C (Zers.).

Beispiel 34

2-(2-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(2-Amino-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-hydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 115 - 117°C (Zers.).

Beispiel 35

4-Äthyl-2-(2-amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-Äthyl-2-(2-amino-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 255 - 257°C.

Beispiel 36

2-(2-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(2-Amino-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin

dihydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 220 - 225°C.

Beispiel 37

2-(2-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-4-tert.butyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(2-Amino-phenoxy-methylen)-4-tert.butyl-morpholin-hydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 243 - 245°C (Zers.).

Beispiel 38

2-(2-Amino-5-brom-4-chlor-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-(2-Amino-4-chlor-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-dihydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 225 - 228°C (Zers.).

Beispiel 39

2-(2-Amino-5-brom-4-chlor-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(2-Amino-4-chlor-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-dihydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 235 - 237°C.

Beispiel 402-(2-Amino-5-brom-4-chlor-phenoxy-methylen)-morpholin

Hergestellt aus 2-(2-Amino-4-chlor-phenoxy-methylen)-morpholin-dihydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 130 - 132°C.

Beispiel 412-(4-Amino-5-brom-2-chlor-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-(4-Amino-2-chlor-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-hydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 182 - 185°C.

Beispiel 422-(4-Amino-5-brom-2-chlor-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(4-Amino-2-chlor-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-hydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schaum, Strukturbeweis durch NMR-Spektrum. Lösungsmittel CDCl_3 /

CD_3OD :

7,0 und 6,7 ppm	2 Singulette (2 arom. CH)
4,4 ppm	Singulett (2 austauschbare H)
3,4 - 4,0 ppm	Multiplett (5 H neben O)
2,0 - 3,0 ppm	Multiplett (5 H neben N)
1,0 und 1,1 ppm	Dublett (6 H Isopropyl)

Beispiel 432-(4-Amino-5-brom-2-chlor-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(4-Amino-2-chlor-phenoxy-methylen)-morpholin-dihydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 220 - 223°C.

Beispiel 442-(2-Amino-3-brom-5-methyl-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(2-Amino-5-methyl-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-hydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 223 - 226°C.

Beispiel 452-(2-Amino-3-brom-5-methyl-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(2-Amino-5-methyl-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 225 - 227°C.

Beispiel 462-(2-Amino-3-brom-5-methyl-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(2-Amino-5-methyl-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 205 - 207°C.

Beispiel 47

2-(4-Amino-3-brom-5-methyl-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-(4-Amino-5-methyl-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-dihydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 241 - 243°C (Zers.).

Beispiel 48

2-(2-Amino-3,5-dibrom-4-nitro-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-(2-Amino-4-nitro-phenoxy-methylen)-4-benzyl-morpholin-dihydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 122 - 125°C.

Beispiel 49

2-(2-Amino-3,5-dibrom-4-nitro-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-(2-Amino-4-nitro-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin-dihydrochlorid und Brom analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 110 - 114°C.

Beispiel 50

2-(2-Amino-4-chlor-phenoxy-methylen)-morpholin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-(2-Amino-4-chlor-phenoxy-methylen)-4-carbäthoxy-morpholin und Natriumhydroxid analog Beispiel 7.

Schmelzpunkt: 247 - 251°C.

Beispiel A

Tabletten zu 50 mg 2-(2-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	50,0 mg
CaHPO ₄	70,0 mg
Milchzucker	40,0 mg
Maisstärke	35,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,5 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	200,0 mg

Beschreibung:

Tablettengewicht: 200 mg

Durchmesser: 8 mm, rund, biplan, beidseitige Facette,
einseitige Teilkerbe

Herstellung:

Wirkstoff, CaHPO₄, Milchzucker und Maisstärke werden mit der wässrigen PVP-Lösung gleichmäßig befeuchtet. Dann wird die Masse durch 2 mm-Maschenweite gesiebt, im Umlufttrockenschrank bei 50°C getrocknet und erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite). Nach Zumischen des Schmiermittels wird die Mischung auf einer Tablettiermaschine verpreßt.

Beispiel B

Dragées zu 20 mg 2-(2-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	20,0 mg
CaHPO ₄	35,0 mg
Milchzucker	16,8 mg
Maisstärke	16,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	1,5 mg
Magnesiumstearat	<u>0,7 mg</u>
	90,0 mg

Beschreibung:

Kerndurchmesser: 6 mm, rund, bikonvex, 5 mm Wölbungsradius

Kernherstellung:

Erfolgt analog Beispiel A.

Dragierung:

Erfolgt im Dragierkessel mit einer gebräuchlichen Zucker-
Dragiersuspension und anschließender Polierung.

Dragéegewicht: 130 mg

Beispiel C

Kapseln zu 25 mg 2-(2-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	25,0 mg
Maisstärke getr.	72,0 mg
Milchzucker pulv.	50,0 mg
Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
	150,0 mg

Herstellung:

Wirkstoff und Hilfsstoffe werden durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und anschließend gut miteinander vermischt. Abfüllung in Hartgelatine-Kapseln der Größe 4. Das Füllgewicht wird laufend überprüft. Kapselfüllung: 150 mg

Beispiel D

Saft mit 25 mg 2-(2-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid pro 15 ml (1 Eßlöffel)

100 ml Saft enthalten:

Wirksubstanz	0,1667 g
Carboxymethylcellulose	0,1 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
Rohrzucker	10,0 g
Glycerin	5,0 g
Sorbitlösung 70 %	20,0 g
Aroma	0,3 g
Wasser dest. ad	100,0 ml

Herstellungsverfahren:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und gelöst. Nach Zugabe und Lösung des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird zur Entlüftung des Saftes unter Rühren evakuiert.

15 ml Saft enthalten 25 mg Wirksubstanz

Beispiel E

Ampullen zu 10 mg 2-(2-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid

1 Ampulle enthält:

Wirksubstanz	10,0 mg
Zitronensäure	1,0 mg
Na ₂ HPO ₂ · 2 H ₂ O	3,5 mg
Natriumchlorid	6,5 mg
Aqua dest	ad 1,0 ml

Herstellungsbeschreibung:

Zu einem geeichten Ansatzgefäß aus indifferentem Material wird die Hauptmenge des N₂-gesättigten Ampullenwassers vorgelegt und nacheinander die Puffersubstanzen, die Wirksubstanz und das Natriumchlorid unter Rühren und ständiger N₂-Begasung gelöst. Danach wird mit dem restlichen Ampullenwasser bis zur Eichmarke aufgefüllt und durch Membranfilter sterilfiltriert. Die Abfüllung erfolgt unter Vor- und Nachbegasung mit N₂ in gereinigte und sterilisierte 1 ml-Ampullen aus braunem Glas.

Beispiel F

Suppositorien zu 50 mg 2-(2-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-morpholin-hydrochlorid

1 Zäpfchen enthält:

Wirksubstanz	0,050 g
Zäpfchenmasse (z.B. Witepsol H 19 und	1,238 g
Witepsol E 45)	<u>0,412 g</u>
	1,700 g

Herstellungsbeschreibung:

In die aus Suppositorienmasse bereitete und auf ca. 40°C temperierte Schmelze wird der gemahlene Wirkstoff unter Rühren eingearbeitet und gleichmäßig verteilt. Die fertige Suppositorienmasse wird bei laufendem Rührwerk in vorgekühlte Formen gegossen; nach dem völligen Erstarren werden die Zäpfchen der Form entnommen.

Zäpfchengewicht: 1,7 g.

Dr. Karl Thomae GmbH

Case 5/715

Dr. Fl./Kp.

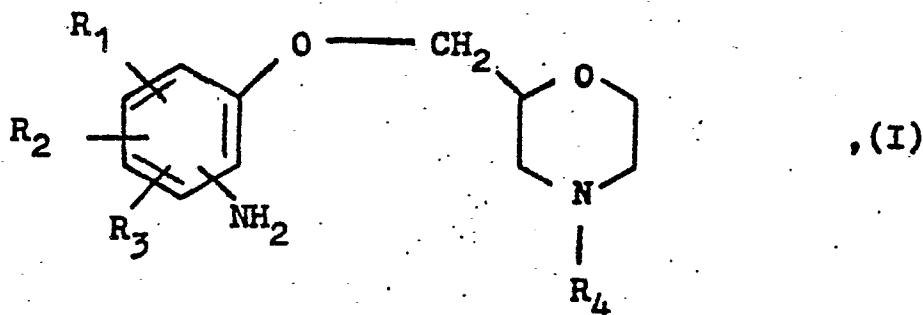
Auslandstext

Neue Morpholinderivate

Patentansprüche:

=====

1. Neue Morpholinderivate der allgemeinen Formel

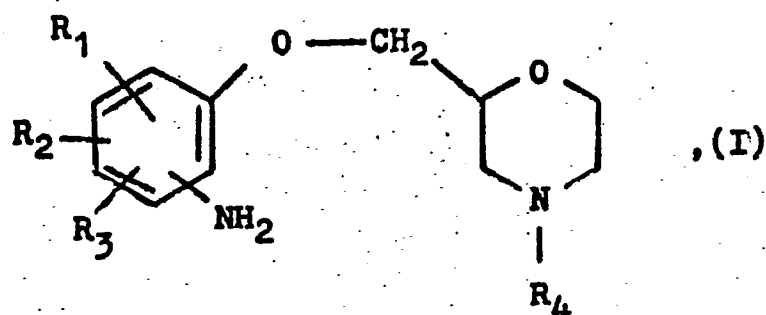


in der

- R_1 ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder die Methylgruppe,
 R_2 ein Wasserstoff- oder Halogenatom,
 R_3 ein Wasserstoffatom oder die Nitrogruppe und
 R_4 ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe, eine Carbalkoxygruppe, die Phenyl- oder Benzylgruppe bedeuten, und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen und organischen Säuren.

2. Neue Morpholinderivate der obigen allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
 - R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder die Methylgruppe,
 - R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
 - R_3 ein Wasserstoffatom oder die Nitrogruppe und
 - R_4 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Carbalkoxygruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Phenyl- oder Benzylgruppe bedeuten, und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen und organischen Säuren.
3. Neue 2-Amino- und 4-Amino-phenoxy-methylen-morpholinderivate der obigen allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der einer der Reste R_1 oder R_2 in 3- oder 5-Stellung ein Bromatom und der andere der Reste R_1 oder R_2 in 3- oder 5-Stellung ein Wasserstoff- oder Bromatom,
 - R_3 ein Wasserstoffatom und
 - R_4 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder die Carbäthoxygruppe bedeuten, und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen und organischen Säuren.
4. 2-(2-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-morpholin und dessen Säureadditionssalze.
5. 2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-4-isopropyl-morpholin und dessen Säureadditionssalze.
6. 2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-morpholin und dessen Säureadditionssalze.
7. 2-(2-Amino-3,5-dibrom-phenoxy-methylen)-4-tert.butyl-morpholin und dessen Säureadditionssalze.

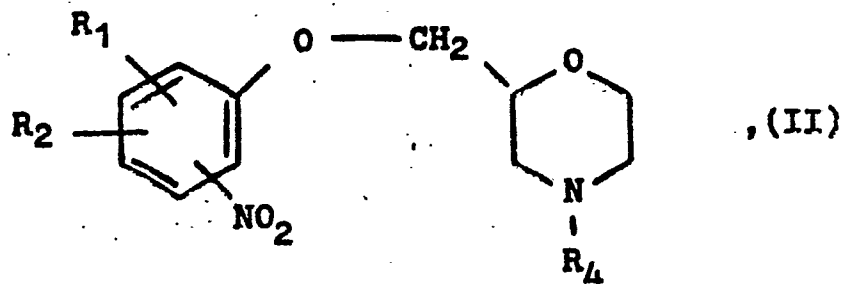
8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der obigen allgemeinen Formel I neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln.
9. Verwendung einer Verbindung der obigen allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels.
10. Verfahren zur Herstellung von neuen Morpholinderivaten der allgemeinen Formel



in der

R_1 ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder die Methylgruppe,
 R_2 ein Wasserstoff- oder Halogenatom,
 R_3 ein Wasserstoffatom oder die Nitrogruppe und
 R_4 ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe, eine Carboalkoxygruppe, die Phenyl- oder Benzylgruppe bedeuten, sowie von deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen mit anorganischen und organischen Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß

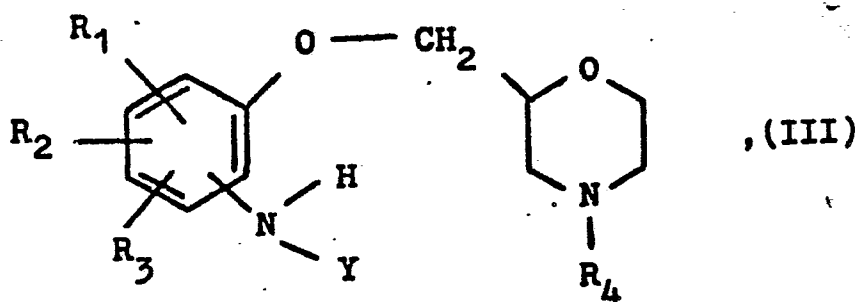
a) eine Nitroverbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 , R_2 und R_4 wie eingangs definiert sind, reduziert wird oder

b) von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_4 wie eingangs definiert sind und Y eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe wie die Benzyl-, Formyl-, Acetyl-, Benzoyl- oder Carbäthoxygruppe darstellt, ein Schutzrest hydrolytisch oder hydrogenolytisch abgespalten wird und gewünschtenfalls eine erfindungsgemäß erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_3 und R_4 wie eingangs definiert sind und R_1 und/oder R_2 ein Wasserstoffatom darstellen, anschließend mittels Halogenierung in eine entsprechende Chlor- oder Bromverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, und/oder eine erfindungsgemäß erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 einen Aralkylrest wie die Benzylgruppe darstellt, anschließend mittels eines Halogen-ameisensäureesters in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Carbalkoxygruppe darstellt, übergeführt wird.

und/oder eine erfindungsgemäß erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Carbalkoxygruppe darstellt, anschließend mittels Hydrolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 ein Wasserstoffatom darstellt, übergeführt wird

und/oder eine erfindungsgemäß erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen und organischen Säuren übergeführt wird.



Europäisches
Patentamt

0000693
EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 281/1C 05

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ²)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	<p>US - A - 3 876 769 (K. BLAKENEY MALLION)</p> <p>* Zusammenfassung *</p> <p>-----</p>	1-3, 8-10	<p>C 07 D 265/30 A 61 K 31/535</p>
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ²)
			<p>C 07 D 265/30 A 61 K 31/535</p>
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			<p>X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>
<input checked="" type="checkbox"/>	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort Den Haag	Abschlußdatum der Recherche 26-09-1978	Prüfer MAISONNEUVE	BAD ORIGINAL