

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 143846 B

- (21) Ansøgning nr. 352/76 (51) Int.Cl.<sup>3</sup> C 07 D 265/30
- (22) Indleveringsdag 28. jan. 1976
- (24) Løbedag 28. jan. 1976
- (41) Alm. tilgængelig 30. jul. 1976
- (44) Fremlagt 19. okt. 1981
- (86) International ansøgning nr. -
- (86) International indleveringsdag -
- (85) Videreførelsesdag -
- (62) Stamansøgning nr. -
- (30) Prioritet 29. jan. 1975, 12177/75, JP 25. dec. 1975, 155647/75, JP
- (71) Ansøger YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO. LTD., Tokyo, JP.
- (72) Opfinder Masuo Murakami, JP: Kozo Takahashi, JP: Yuji Kawa-  
shima, JP: Tadao Kojima, JP: Kunihiro Niigata, JP: m. fl.
- (74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Hofman-Bang & Boutard.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-(indenyloxymethyl)morpholin-derivater eller syreadditionssalte deraf.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 2-(indenyloxymethyl)morpholin-derivater eller syreadditionssalte deraf, der er velegnede som antidepressionsmidler, idet de har udmærkede methamphetamin- og antireserpin-aktiviteter.

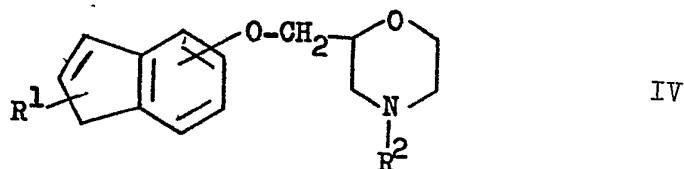
Antidepressionsmidler indeholdende en morpholinring er allerede kendte og beskrevet i for eksempel US patentskrift nr. 3 714 161 og det tilsvarende danske patentskrift nr. 120 543 samt US patentskrift nr. 3 712 890.

Den forbindelse, som antages at have størst aktivitet blandt de i ovennævnte patentskrifter omtalte forbindelser, er 2-(2-ethoxyphenoxyethyl)-morpholin, der er almindeligt kendt som viloxazin

(se Nature, 238, 157-158 (172)). En serie undersøgelser af K.B. Mallison, A.H. Todd, R.W. Turner et al, som er opfindere af vil-oxazin, viser relationen mellem de kemiske strukturer og de farmakologiske aktiviteter, og ifølge disse foretrækkes det, at phenoxygruppen i forbindelsen kun har en enkelt substituent i 2-stillingen, samt at phenoxygruppen indgår i et ringsystem af tetralin-typen, dannet ved kondensation af en tetramethylengruppe med 4 carbonatomer, hvorimod det hævdes, at et ringsystem af indan-typen, dannet ved kondensation af en trimethylengruppe og phenoxygruppen, giver lavere fysiologisk aktivitet.

Den foreliggende opfindelse er baseret på den opdagelse, at der kan opnås udmærkede antidepressionsmidler på basis af hidtil ukendte forbindelser af inden-typen, som er beslægtet med forbindelser af indan-typen.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede 2-(indenyl-oxymethyl)morpholin-derivater har den almene formel IV:

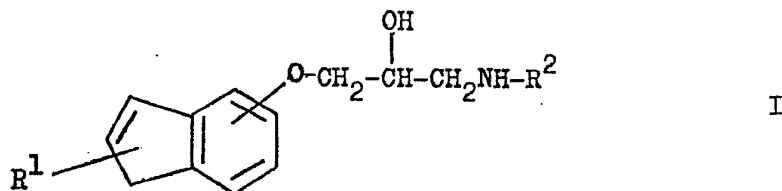


hvor  $R^1$  betyder hydrogen eller methyl, og  $R^2$  betyder hydrogen eller alkyl med 1-6 carbonatomer. Alkylgrupperne kan være ligekædede eller forgrenede.

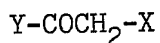
Forbindelserne med den ovennævnte formel udviser udmærkede methamphetamine- og antireserpin-aktiviteter, som er ønskede egenskaber for et antidepressionsmiddel.

De omhandlede morpholinderivater kan anvendes i form af syreadditionssalte med farmakologisk ugiftige syrer, såsom saltsyre, svovlsyre, hydrogenbromidsyre og phosphorsyre, og organiske syrer, såsom eddikesyre, citronsyre, æblesyre, fumarsyre, maleinsyre, oxalsyre, glutaminsyre og ascorbinsyre.

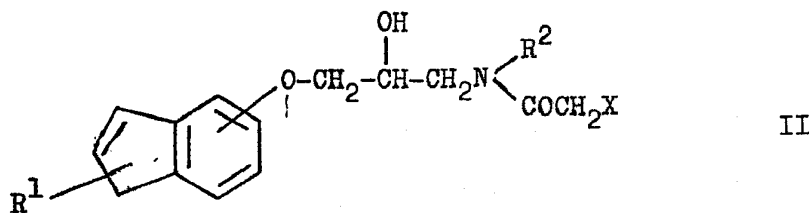
De omhandlede forbindelser fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, som er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte. Ved fremgangsmådevarianten (a) omsættes et 1-(inden-nyloxy)-3-amino-2-propanol-derivat med formlen:



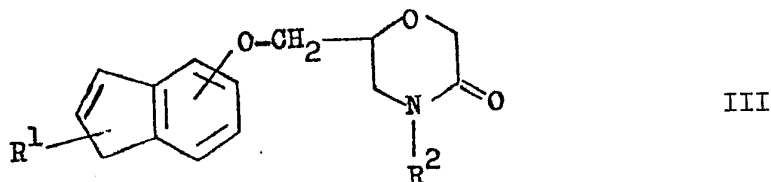
hvor  $R^1$  og  $R^2$  har samme betydning som i formel IV, først med et halogenacetylhalogenid med formlen:



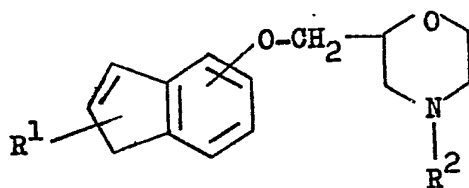
hvor  $X$  og  $Y$  hver for sig betyder et halogenatom, til dannelselse af acyl-derivatet med den almene formel II



hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og  $X$  har den ovennævnte betydning. Det dannede acyl-derivat underkastes derefter en ringslutning i nærvær af et dehydrohalogeneringsmiddel til dannelselse af forbindelsen med følgende almene formel:



hvor  $R^1$  og  $R^2$  har den ovennævnte betydning, hvorpå den dannede forbindelse omdannes til forbindelsen med formlen IV ved hjælp af et metalhydridkompleks



IV

Eksempler på halogenacetylhalogenider, der anvendes i første trin af ovennævnte reaktion, er monochloracetylchlorid, monobromacetylchlorid og monobromacetylchlorid. Reaktionen i første trin udføres ved omsætning af udgangsforbindelsen med den almene formel I med en ækvimolær mængde eller et svagt overskud af halogenacetylhalogenidet ved stuetemperatur eller under afkøling. Reaktionen udføres sædvanligvis i et opløsningsmiddel, og eksempler på sådanne egnede opløsningsmidler er halogenerede carbonhydrider, såsom chloroform, carbontetrachlorid, dichlorethan og methylenchlorid, aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen eller xylen, og lineære eller cycliske ethere, såsom diethylether, tetrahydrofuran eller dioxan. Reaktionen kan udføres i nærværelse af et dehydrohalogeneringsmiddel, såsom triethylamin, pyridin, natriumcarbonat og N,N-dimethylanilin.

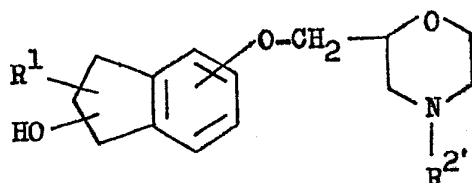
Til opnåelse af en forbindelse med formlen III ud fra forbindelsen med formlen II kan forbindelsen omsættes med et dehydrohalogeneringsmiddel i et uorganisk opløsningsmiddel. Som opløsningsmiddel af denne art egner sig alkoholer, såsom methanol, ethanol og isopropanol, foruden de ovennævnte organiske opløsningsmidler, som anvendtes ved første trin af reaktionen. Eksempler på dehydrohalogeneringsmidler ved denne reaktion er natriummethylat, kaliumethylat, natriumhydrid og natriumamid. Reaktionen udføres sædvanligvis under opvarmning til 50 - 100°C i 5-6 timer. Forbindelsen med formlen II i reaktionsblandingen kan anvendes i næste reaktionstrin uden isolation.

Reaktionen til opnåelse af den ønskede forbindelse med formlen IV ud fra forbindelsen med formlen III udføres som angivet i det efterfølgende. Forbindelsen med formlen III opløses således i et organisk opløsningsmiddel, såsom en ether, f.eks. diethylether,

tetrahydrofuran eller dioxan, eller en alkohol, f.eks. methanol eller ethanol, hvorefter et svagt overskud af et metalhydrid-komplex, såsom lithiualuminiumhydrid, bis-(methoxyethoxy)lithiumaluminiumhydrid, eller natriumborhydrid, sættes til opløsningen. Reaktionsmidlet og metalkomplekxforbindelsen udvælges på passende måde under hensyn til egenskaberne for disse.

Den således fremstillede forbindelse med formlen IV kan isoleres og renses på i og for sig kendt måde, såsom ved filtrering, indampning, ekstraktion eller kolonnekromatografi, efter at der er tilsat en mindre mængde vand til reaktionsblandingen for at dekomponere overskud af kompleks metalhydridforbindelse.

Ved fremgangsmådevarianten (b) af fremgangsmåden ifølge opfindelsen dehydratiseres en forbindelse med den almene formel V:



V

hvori  $R^1$  har samme betydning som i formel IV ovenfor og er knyttet til samme carbonatom som hydroxygruppen, og  $R^{2'}$  betyder hydrogen, alkyl med 1-6 carbonatomer eller triphenylmethyl, ved opvarmning i nærvær eller fravær af en katalytisk mængde syre.

Ved gennemførelse af reaktionen opvarmes forbindelsen med formlen V i et opløsningsmiddel, såsom xylen, toluen, benzen, dimethylsulfoxid, dioxan, methanol eller ethanol. Når det i dette tilfælde tilsættes en katalytisk mængde af en syre, såsom p-toluensulfonsyre, benzensulfonsyre, hydrogenchlorid, hydrogenbromid eller koncentreret svovlsyre, til reaktionssystemet, forløber reaktionen mere glat. Reaktionstemperaturen er ikke kritisk, og reaktionen udføres sædvanligvis i nærheden af opløsningsmidlets kogepunkt. Den fremstillede forbindelse med formlen IV kan isoleres og renses på ovennævnte måde.

Forbindelsen med formel IV kan om ønsket omdannes til saltet deraf med en uorganisk syre, såsom saltsyre, hydrobromidsyre, phosphorsyre eller svovlsyre, eller en organisk syre, såsom eddikesyre, fumarsyre, maleinsyre, oxalsyre, citronsyre, vinsyre, glutaminsyre eller ascorbinsyre.

Det kan forudses, at udgangsmaterialet (I) og den fremstillede forbindelse (IV) på grund af indenringens struktur vil være forurennet som følge af tautomeri, idet der findes en mulighed for prototopi eller vandring af dobbeltbindingen under basiske betingelser [Tetrahedron, 21, 490 (1965)], når 1- og 3-stillingerne af indenringen begge er besat med hydrogenatomer eller den ene er besat med methyl og den anden med hydrogen.

Den fremstillede forbindelse kan indgives oralt eller parenteralt, f.eks. i form af pulver, granulat, tabletter, kapsler, injektioner eller suppositorier. Dosisstørrelsen af forbindelsen for voksne ligger på 50-300 mg/dag, men dosen kan i øvrigt varieres efter alder, helbredsforhold, sygdomssymptomer og lignende for patienten.

#### EKSPERIMENT 1

Virksomheden af forbindelserne på methamphetamin-induceret stereotyp opførsel hos rotter (hanrotter af Wistar-stammen, alder 6 uger) undersøgte efter en metode af Ueki et al. (Folia Pharmacologica Japonica, 68, 716, 1972).

Rotterne blev anbragt i separate plastbure i 1 time for at blive vænnet til eksperimentalbetingelserne, hvorefter de afprøvede forbindelser blev indgivet intraperitonealt 1 time efter en intraperitoneal indgift af methamphetamin (5 mg/kg). Virkningerne af de afprøvede forbindelser på rotternes bevægelsesopførsel blev iagttaget for hver 30 minutter indtil 5 timer senere. Den minimale effektive dosis, som forårsagede en statistisk signifikant potentiering af den methamphetamin-inducerede stereotyp opførsel er anført i efterfølgende tabel.

<u>Forbindelse</u> <u>(fra eks. nr.)</u>	<u>Dosis</u> <u>(mg/kg, i.p.)</u>
1	0,3
2	3
4	0,3
5	1
7	0,3
8	0,3
9A	0,03
9B	0,3
13	0,03
Amitriptylin-HCl <sup>***</sup> (kontrol)	10
Viloxazin-HCl (kontrol)	ikke-effektiv
Forbindelse C <sup>★</sup> (kontrol)	ikke-effektiv

★ Forbindelse C: 2-(4-indanyloxymethyl)-4-isopropyl-morpholin

\*\*\* Amitriptylin-HCl: 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d] cyclohepten-5-yliden)-N,N-dimethyl-1-propanamin-hydrochlorid

### EKSPERIMENT 2

Forbindelsernes virkning på reserpin-induceret hypothermia hos mus (hanmus af ICR-JCL-stammen, alder 5 uger) blev undersøgt ved en metode af Ueki et al.

Musene blev forbehandlet med reserpin (3 mg/kg, s.c.) og anbragt i separate plastbure i 17 timer. Stuetemperaturen blev opretholdt ved  $23 \pm 1^{\circ}$  C. De afprøvede forbindelser (1 mg/kg) blev indgivet oralt, og rektaltemperaturen for musene blev målt 5 timer senere. Forøgelsen af temperaturen fremgår af efterfølgende tabel. For hver forbindelse anvendtes 10 mus.

T A B E L  
-----

<u>Forbindelse</u> <u>(vist ved eks. nr.)</u>	<u>Forandring af rectal-temperatur</u> <u>(°C)</u>
1	+ 2,30
3	+ 2,07
5	+ 3,14
10	+ 2,1
12	+ 2,5
13	+ 3,18
Viloxazin-HCl (kontrol)	+ 1,92
Forbindelse C (kontrol)	+ 1,12

EKSPERIMENT 3

Konkurrerende virkninger af forbindelserne på reserpin-induceret ptosis og hypothermia hos mus (hanmus af ICR-JCL-stammen, vægt 25-35 g) blev prøvet.

De undersøgte forbindelser (10 mg/kg, p.c.) og reserpin (2 mg/kg, i.p.) blev indført samtidig på mus, og graden af ptosis blev vurderet efter en metode af Ruben et al. (J. Pharmacol. Exptl. Ther., 120, 125, 1957) henholdsvis 0,5, 1, 2, 3, 4, 5 og 6 timer efter indgift af en dosis.

Den rectale temperatur målttes dels på disse mus samt på ikke-reserpinerede mus. Den inhibitoriske procent af graden af ptosis og forskellene mellem de rectale temperaturer for reserpinerede og ikke-reserpinerede mus som følge af den afprøvede forbindelse er vist i efterfølgende tabel. For hvert eksperiment anvendtes 10 mus.

T A B E L

<u>Forbindelse</u> <u>(vist ved eksempel nr.)</u>	<u>Inhibering af</u> <u>ptosis (%)</u>	<u>Ændring af</u> <u>rectal-temperatur</u>
1	14,5	+ 1,5
Viloxazin-HCl (kontrol)	6,0	+ 0,2

EKSPERIMENT 4

Potentiering af effekterne af DL-5-hydroxytryptophan (5HTP) undersøgtes på mus (han ICR-JCI-stamme, vægt 25-35 g). 5HTP (90 mg/kg, i.v.) injiceredes intravenøst 1 time efter behandling med den afprøvede forbindelse. Musenes opførsel blev iagttaget i 1 time, og den minimalt effektive dosis af forbindelserne, som medførte rystelser, optrækning af baglemmerne eller trækninger i hovedet på prøvedyrene blev bestemt under anvendelse af 6 - 10 mus for hver dosisstørrelse. Resultaterne er angivet i efterfølgende tabel.

T A B E L

<u>Forbindelse</u> <u>(vist i eks.nr.)</u>	<u>Minimal effektiv dosis</u> <u>(mg/kg, i.p.)</u>
1	25
3	50
7	15
Amitriptylin (kontrol)	25
Imipramin (kontrol)	50
Viloxazin-HCl (kontrol)	ikke-effektivt (5-100 mg/kg)

EKSPERIMENT 5

Acut toxicitet (ICR-JCR-stamme, han, vægt 25-35 g, p.o.)

T A B E L

<u>Forbindelse</u> <u>(vist ved eks. nr.)</u>	<u>LD<sub>50</sub></u> <u>(mg/kg)</u>
1	650
4	700
Viloxazin-HCl (kontrol)	380

Af de ovenfor beskrevne resultater fremgår det, at de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har følgende fordelagtige egenskaber:

(1) Forbindelserne udviser stereotyp forøgende methamphetaminaktivitet, der er en ønsket farmacologisk egenskab for et antidepressivt middel, og denne aktivitet var stærkere end for det kendte antidepressive middel amitriptylin.

(2) De omhandlede forbindelser udviste antireserpin-aktivitet, som ligeledes er en ønsket farmacologisk egenskab for et antidepressivt middel, kraftigere end for en kendt forbindelse.

(3) Da den acute toxicitet af de omhandlede forbindelser ved oral indgift var cirka halvdelen af den kendte forbindelse, udviste de omhandlede forbindelser en udmærket sikkerhedskoefficient ved medicinsk behandling under hensyn til forbindelsernes høje aktiviteter.

(4) De omhandlede forbindelser viser højere aktiviteter til potenti-ering af effekten af 5-hydroxytryptophan, som er en af de ønskede effekter for antidepressive midler, end de kendte forbindelser, amitriptylin og imipramin.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal i det efterfølgende illustreres nærmere ved hjælp af nogle udførelseseksempler.

EKSEMPEL 1

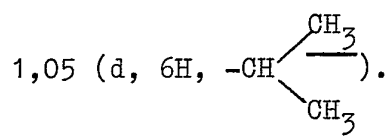
(a) I 30 ml dichlormethan opløstes 2,5 g (0,01 mol) 7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)inden og 1,2 g (0,013 mol) triethylamin, og efter afkøling af opløsningen til 0 - 5°C blev 2,0 g (0,01 mol) bromacetyl bromid dryppet til opløsningen under omrøring. Efter 30 minutter omrørtes blandingen yderligere i 6 timer ved stuetemperatur. Derefter vaskedes reaktionsblandingen med en vandig 5 % saltsyreopløsning og dernæst med vand og tørredes over vandfrit magnesiumsulfat.

Efter tørring afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk til opnåelse af 7-(3-N-bromacetyl-N-isopropylamino-2-hydroxypropoxy)inden. I 30 ml vandfrit methanol opløstes 3,6 g af produktet, og efter tilsætning af en opløsning af 0,3 g metallisk natrium i 20 ml vandfrit methanol kogtes blandingen i 6 timer under omrøring. Methanolet afdestilleredes fra reaktionsblandingen, og remanensen opløstes i 50 ml chloroform, hvorefter opløsningen vaskedes to gange hver med 10 ml af en vandig 10 % saltsyreopløsning og derpå to gange hver med 10 ml vand i rækkefølge og tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Derefter afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og den dannede remanens opløstes i en lille mængde ethylacetat. Opløsningen underkastedes kromatografi på silica-gel-kolonne (kolonne diameter 1,5 cm, højde 20 cm, og elueringsopløsning 150 ml), og elueringsopløsningen opsamledes og inddampedes til opnåelse af 2,5 g (udbytte 86 %) olieagtigt 2-(7-indenylloxymethyl)-4-isopropylmorpholin-5-on.

Elementær analyse for  $C_{17}H_{21}O_3N$ :

Beregnet: C 71,06 - H 7,37 - N 4,87  
Fundet : C 71,37 - H 7,51 - N 4,90.

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):



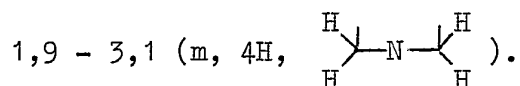
(b) I 50 ml vandfrit tetrahydrofuran suspenderedes 0,5 g lithiumaluminiumhydrid, og efter langsom tilsetning til suspensionen af en opløsning af 2,0 g 2-(7-indenyloxymethyl)-4-isopropyl-morpholin-5-on i 10 ml vandfrit tetrahydrofuran under omrøring omrørtes blandingen i 10 timer ved 40 - 50°C. Til den dannede reaktionsblanding blev derefter sat 0,5 ml vand, 0,5 ml af en vandig 15 % natriumhydroxidopløsning og derefter 1,5 ml vand i rækkefølge til dekomponering af overskud af lithiumaluminiumhydrid. Efter omrøring af blandingen i 30 minutter blev blandingen filtreret, og filtratet inddampedes under reduceret tryk. Den dannede remanens opløstes i en lille mængde ethylacetat, og opløsningen underkastedes en silicagel-kolonne-kromatografi (kolonnediameter 1,5 cm, højde 10 cm, elueringsopløsning 200 ml) til opnåelse af 1,5 g (udbytte 79 %) olieagtigt 4-isopropyl-2-(7-indenyloxymethyl)-morpholin.

Elementær analyse for  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$ :

Beregnet: C 74,69 - H 8,48 - N 5,12

Fundet : C 74,41 - H 8,23 - N 4,98.

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):



Citratet af produktet udviste et smeltepunkt på 107 - 109°C.

EKSEMPEL 2

(a) I 100 ml dichlorethan opløstes 8,9 g (0,034 mol) 7-(3-butyl-amino-2-hydroxypropoxy)inden og 3,42 g (0,034 mol) triethylamin, og efter afkøling af opløsningen til 0-5°C tildryppedes 6,8 g (0,034 mol) bromacetylbromid under omrøring.

Ved behandling af blandingen på samme måde som i eksempel 1 opnåedes 12,9 g olieagtigt 7-(3-N-bromacetyl-N-butylamino-2-hydroxypropoxy)inden. Produktet opløstes i 100 ml vandfrit methanol, og efter tilsætning af en opløsning af 0,8 g metallisk natrium i 100 ml vandfrit methanol kogtes blandingen i 6 timer. Dernæst afdestilleredes methanolet fra reaktionsblandingen, og den dannede remanens opløstes i 150 ml chloroform. Opløsningen vaskedes to gange hver med 30 ml vandfrit 10% saltsyre og derefter to gange hver med 30 ml vand og tørredes derefter over vandfrit magnesiumsulfat. Dernæst afdestilleredes opløsningsmidlet fra opløsningen under reduceret tryk, og den dannede remanens blev behandlet på tilsvarende måde som i eksempel 1 til opnåelse af 8,0 g (udbytte 78%) olieagtigt 4-butyl-2-(7-indenyloxymethyl)-morpholin-5-on.

Elementæranalyse for  $C_{18}H_{23}O_3N$ :

Beregnet: C 71,73 - H 7,69 - N 4,65  
Fundet : C 71,46 - H 7,38 - N 4,59.

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3$ , ppm):

0,9 (t, 3H, -  $CH_3$ )  
1,1 - 1,7 (m, 4H, -  $\underline{CH_2}-\underline{CH_2}-CH_3$ )  
2,32 (t, 2H, -  $\underline{CH_2}-(CH_2)_2-CH_3$ ).

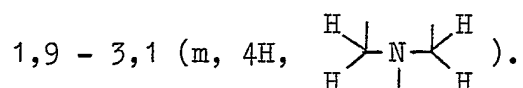
(b) I 250 ml vandfrit tetrahydrofuran suspenderedes 2,0 g lithiumaluminiumhydrid, og dernæst tilsattes langsomt en opløsning af 8,0 g 4-butyl-2-(7-indenyloxymethyl)morpholin-5-on i 50 ml vandfrit tetrahydrofuran til suspensionen under omrøring. Ved behandling af blandingen på samme måde som angivet i eksempel 1 opnåedes 6,4 g (udbytte 84%) olieagtigt 4-butyl-2-(7-indenyloxymethyl)morpholin.

Elementæranalyse for  $C_{18}H_{25}O_2N$ :

Beregnet: C 75,23 - H 8,77 - N 4,87

Fundet : C 75,20 - H 8,61 - N 4,70.

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3$ , ppm):



### EKSEMPEL 3

(a) I 60 ml dichlormethan opløstes 4,4 g (0,02 mol) 7-(2-hydroxy-3-methylaminopropoxy)inden og 2,05 g (0,02 mol) triethylamin, og efter afkøling af opløsningen til 0-5°C tilsattes 4,05 g (0,02 mol) bromacetyl bromid under omrøring. Ved behandling af blandingen på samme måde som i eksempel 1 opnåedes 7,0 g olieagtigt 7-(3-N-bromacetyl-N-methylamino-2-hydroxypropoxy)inden. Produktet opløstes i 70 ml vandfrit methanol, og efter tilsætning af en opløsning af 0,5 g metallisk natrium i 50 ml vandfrit methanol kogtes blandingen under tilbagesvaling i 6 timer. Derpå afdestilleredes methanolet fra reaktionsblandingen, den dannede re- manens opløstes i 50 ml chloroform, og den således dannede opløsning vaskedes to gange hver med 10 ml af en vandig 10 % salt- syreopløsning og derefter to gange hver med 10 ml vand, og tør- redes over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdestil- leredes fra blandingen, og den dannede remanens behandledes på tilsvarende måde som i eksempel 1 til opnåelse af 4,1 g (udbytte 79 %) olieagtigt 2-(7-indenyloxymethyl)-4-methylmorpholin-5-on.

Elementæranalyse for  $C_{15}H_{17}O_3N$ :

Beregnet: C 69,48 - H 6,61 - N 5,40

Fundet : C 69,19 - H 6,36 - N 5,35.

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3$ , ppm):

2,28 (s, 3H,  $CH_3$ ).

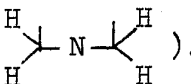
(b) I 200 ml vandfrit tetrahydrofuran suspenderedes 1,4 g lithiumhydrid, og efter langsom tilsætning af en opløsning af 5,8 g 2-(7-indenyloxymethyl)-4-methylmorpholin-5-on i 30 ml tetrahydrofuran behandlede blandingen på samme måde som i eksempel 1 til opnåelse af 2,1 g (udbytte 38 %) olieagtigt 2-(7-indenyloxymethyl)-4-methylmorpholin.

Elementæranalyse for  $C_{15}H_{19}O_2N$ :

Beregnet: C 73,44 - H 7,81 - N 5,71

Fundet : C 73,59 - H 7,93 - N 5,69.

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3$ , ppm):

1,9 - 3,1 (m, 4H, ).

#### EKSEMPEL 4

(a) I 50 ml dichlormethan opløstes 3,5 g (0,015 mol) 7-(3-ethylamino-2-hydroxypropoxy)inden og 1,6 g (0,016 mol) triethylamin, og efter afkøling af opløsningen til 0-5°C tildryppedes 3,1 g (0,015 mol) bromacetyl bromid under omrøring. Ved behandling af blandingen på samme måde som i eksempel 1 opnåedes 5,2 g olieagtigt 7-(3-N-bromacetyl-N-ethylamino-2-hydroxypropoxy)inden. Det olieagtige produkt blev derefter opløst i 40 ml vandfrit methanol, og efter tilsætning af en opløsning af 0,4 g metallisk natrium i 30 ml vandfrit methanol kogtes blandingen i 6 timer. Derefter afdestilleredes methanolet fra reaktionsblandingen, den dannede

remanens opløstes i 60 ml chloroform, og opløsningen vaskedes to gange hver med 15 ml af en vandig 10 % saltsyreopløsning og derpå to gange hver med 15 ml vand og tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk, og den dannede remanens opløstes i en lille mængde ethylacetat. Ved behandlingen af opløsningen på samme måde som angivet i eksempel 1 opnåedes 3,6 g (udbytte 86 %) olieagtigt 4-ethyl-2-(7-indenyloxymethyl)morpholin-5-on.

Elementæranalyse for  $C_{16}H_{19}O_2N$ :

Beregnet: C 70,31 - H 7,01 - N 5,12

Fundet : C 70,10 - H 6,84 - N 5,08.

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3$ , ppm):

2,42 (q, 2H,  $-\underline{CH}_2-CH_3$ )  
1,08 (t, 3H,  $-CH_2-\underline{CH}_3$ ).

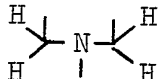
(b) I 250 ml vandfrit tetrahydrofuran suspenderedes 1,8 g lithiumaluminiumhydrid, og efter langsom tilsætning til suspensionen af en opløsning af 7,5 g 4-ethyl-2-(7-indenyloxymethyl)morpholin-5-on i 60 ml tetrahydrofuran behandlede blandingen på samme måde som i eksempel 1 til opnåelse af 6,5 g olieagtigt 4-ethyl-2-(7-indenyloxymethyl)morpholin.

Elementæranalyse for  $C_{16}H_{21}O_2N$ :

Beregnet: C 74,10 - H 8,16 - N 5,40

Fundet : C 73,83 - H 7,99 - N 5,41.

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3$ , ppm):

1,9 - 3,1 (m, 4H, 

EKSEMPEL 5

(a) I 60 ml dichlormethan opløstes 5,0 g (0,02 mol) 4-(2-hydroxy-3-propylaminopropoxy)inden og 2,4 g (0,024 mol) triethylamin, og efter afkøling af opløsningen til 0-5°C tildryppedes 4,0 g (0,02 mol) bromacetylbromid under omrøring. Ved behandling af blandingen på samme måde som i eksempel 1 opnåedes 7,3 g olieagtigt 7-(3-N-bromacetyl-N-propylamino-2-hydroxypropoxy)inden. Produktet opløstes i 60 ml vandfrit methanol, og efter tilsætning af en opløsning af 0,6 g metallisk natrium i 40 ml vandfrit methanol kogtes blandingen i 6 timer. Derpå afdestilleredes methanolet fra reaktionsblandingen, den dannede remanens opløstes i 100 ml chloroform, og den dannede opløsning vaskedes to gange hver med 20 ml af en vandig 10 % saltsyreopløsning og dernæst to gange hver med 20 ml vand og tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleredes fra opløsningen, og den olieagtige remanens opløstes i en lille mængde ethylacetat. Ved behandling af opløsningen på samme måde som i eksempel 1 opnåedes 5,1 g (udbytte 88%) olieagtigt 2-(7-indenyloxymethyl)-4-propylmorpholin-5-on.

Elementæranalyse for  $C_{17}H_{21}O_3N$ :

Beregnet: C 71,06 - H 7,37 - N 4,81  
Fundet : C 70,94 - H 7,10 - N 4,57.

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3$ , ppm):

0,9 (t, 3H,  $-CH_2CH_2CH_3$ )  
1,45 (m, 2H,  $-CH_2-CH_2-CH_3$ )  
2,22 (t, 2H,  $-CH_2-CH_2-CH_3$ )

(b) I 50 ml vandfrit tetrahydrofuran suspenderedes 0,5 g lithiumaluminiumhydrid, og efter langsom tilsætning til suspensionen af en opløsning af 2,0 g 2-(7-indenyloxymethyl)-4-propylmorpholin-5-on i 10 ml vandfrit tetrahydrofuran behandlede blandingen

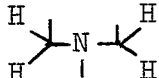
på samme måde som i eksempel 1 til opnåelse af 1,7 g (udbytte 89,5%) olieagtigt 2-(7-indenyloxymethyl)-4-propylmorpholin.

Elementæranalyse for  $C_{17}H_{23}O_2N$ :

Beregnet: C 74,69 - H 8,48 - N 5,12

Fundet : C 74,33 - H 8,19 - N 5,05.

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3$ , ppm):

1,9 - 3,1 (m, 4H, ).

#### EKSEMPEL 6

(a) I 150 ml dichlorethan opløstes 10,0 g 7-(3-tert-butylamino-2-hydroxypropoxy)inden og 3,9 g triethylamin, og efter afkøling af opløsningen til  $0-5^{\circ}C$  tildryppedes 7,7 g bromacetyl bromid under omrøring. Efter 30 minutter omrørtes blandingen yderligere ved stuetemperatur i 6 timer. Reaktionsblandingen vaskedes derefter med en vandig 5 % saltsyreopløsning og vand i rækkefølge og tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Derefter afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk til opnåelse af 7-(3-N-bromacetyl-N-tert-butylamino-2-hydroxypropoxy)inden. Produktet (11,5 g) opløstes i 50 ml vandfrit methanol, og efter tilsætning af en opløsning af 0,7 g metallisk natrium i 70 ml absolut methanol kogtes blandingen i 6 timer under omrøring. Derpå afdestilleredes methanolet fra reaktionsblandingen, den dannede remanens opløstes i 200 ml chloroform, og opløsningen vaskedes to gange hver med 50 ml af en vandig saltsyreopløsning og derpå to gange hver med 50 ml vand og tørredes over vandfrit magnesiumsulfat.

Derpå afdestilleredes opløsningsmidlet fra chloroformopløsningen under reduceret tryk, og den dannede remanens rensedes ved kromatografi på silica-gel-kolonne (kolonnediameter 2 cm, højde 30 cm) under anvendelse ethylacetat som elueringsopløsningsmiddel. Eluaterne opsamledes og inddampedes til opnåelse af 5,3 g (udbytte 46%) olieagtigt 4-tert-butyl-2-(7-indenyloxymethyl)morpholin-5-on.

Elementæranalyse for  $C_{18}H_{23}O_3N$ :

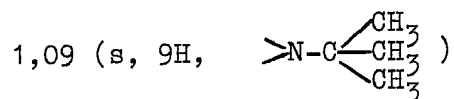
Beregnet: C 71,73 - H 7,69 - N 4,65  
 Fundet : C 71,51 - H 7,46 - N 4,55.

(b) I 100 ml vandfrit tetrahydrofuran suspenderedes 1,0 g lithiualuminiumhydrid, og efter langsom tilsætning til suspensionen under omrøring af en opløsning af 4,0 g 4-tert-butyl-2-(7-indenyloxymethyl)morpholin-5-on i 20 ml vandfrit tetrahydrofuran omrørtes blandingen i 18 timer ved stuetemperatur. Til reaktionsblandingen sættes herefter 1 ml vand, 1 ml vandig 5% natriumhydroxidopløsning og dernæst 3 ml vand i rækkefølge til dekomponering af overskud af lithiualuminiumhydrid. Blandingen omrørtes yderligere i 30 minutter og filtreredes. Filtratet inddampedes under reduceret tryk, og den dannede remanens opløstes i en lille mængde ethylacetat. Produktet rensedes ved kromatografi på silica-gel-kolonne (diameter 1,5 cm, højde 20 cm) til opnåelse af 2,3 g olieagtigt 4-tert-butyl-2-(7-indenyloxymethyl)morpholin.

Elementæranalyse for  $C_{18}H_{25}O_2N$ :

Beregnet: C 75,23 - H 8,77 - N 4,87  
 Fundet : C 75,39 - H 8,78 - N 4,90.

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3$ , ppm):



Citratet af produktet viste et smeltepunkt på 114-116°C.

EKSEMPEL 7

(a) I 120 ml dimethylsulfoxid opløstes 10 g (0,019 mol) 2-(p-toluensulfonyloxymethyl)-4-triphenylmethylmorpholin og 3,6 g (0,019 mol) kaliumsalt af 1-oxo-4-indanol, og den dannede opløsning omrørtes i 17 timer ved 100°C. Efter at reaktionen var overstået, afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen vaskedes ved tilsætning af 15 ml vandig 5% natriumhydroxidopløsning, hvorved der dannedes et fint bundfald. Bundfaldet udvandedes ved filtrering, vaskedes med vand og lufttørredes til opnåelse af 0,6 g urent pulver. Ved omkrystallisation af pulveret af en 2:1 blanding af n-hexan og ethylacetoacetat opnåedes farveløse nåleformede krystaller af 2-(1-oxo-4-indanyloxymethyl)-4-triphenylmethyl-morpholin, smp.: 213 - 215°C.

Elementæranalyse for  $C_{33}H_{31}NO_3$

Beregnet: C 80,95 - H 6,38 - N 2,86

Fundet : C 80,76 - H 6,13 - N 2,58.

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3$ , ppm):

6,82 - 7,60 (m, 18H, phenyl-proton).

(b) Til 1 g 2-(1-oxo-4-indanyloxymethyl)-4-triphenylmethylmorpholin sættes 10 ml trifluoreddikesyre under isafkøling til opløsning af morpholinet, og 10 ml vand blev omgående sat til opløsningen efterfulgt af omrøring i 15 minutter ved 5-10°C. Efter neutralisering af reaktionsblandingen med natriumhydrogencarbonat ekstraheredes produktet med chloroform. Derpå blev ekstrakten vasket med vand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet blev afdestilleret under reduceret tryk. Den dannede klæbrige remanens blev underkastet kromatografi på silica-gel-kolonne (kolonnediameter 3 cm, højde 7 cm), og af den deraf udvundne fraktion under anvendelse af en 98:2 blanding af chloroform og methanol som elueringsopløsning opnåedes 0,45 g (udbytte 89,1%) klæbrigt 2-(1-oxo-4-indanyloxymethyl)morpholin.

Elementæranalyse for  $C_{14}H_{17}NO_3$ :

Beregnet: C 67,99 - H 6,93 - N 5,66

Fundet : C 67,76 - H 7,01 - N 5,52.

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3$ , ppm):

2,10 (s, 1H,  $>NH$ )

6,96 - 7,48 (m, 3H, phenyl-proton).

(c) I 15 ml vandfrit tetrahydrofuran suspenderedes 70 mg (0,0018 mol) lithiumaluminiumhydrid, og efter dråbevis tilsætning til suspensionen under omrøring ved  $5-10^{\circ}C$  af en opløsning af 370 mg (0,0015 mol) 3-(1-oxo-4-indanyloxymethyl)morpholin i 5 ml vandfrit tetrahydrofuran omrørtes blandingen i 3 timer ved stuetemperatur. Til blandingen sattes derefter i rækkefølge 0,1 ml vand, 0,1 ml vandig 15 % natriumhydroxidopløsning og 0,3 ml vand til dekomponering af overskud af lithiumaluminiumhydrid. Reaktionsblandingen frafiltreredes, og remanensen vaskedes tre gange hver med 15 ml chloroform. Vaskevæskerne forenedes med filtratet fra den ovennævnte filtrering, og blandingen vaskedes med vand og tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Derpå afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, der opnåedes 325 mg (udbytte 87,1%) af et hvidt pulver, som omkrystalliseredes af ethylacetat til opnåelse af farveløse nåleformede krystaller af 2-(1-hydroxy-4-indanyloxymethyl)morpholin, smp.:  $115 - 117^{\circ}C$ .

Elementæranalyse for  $C_{14}H_{19}NO_3$ :

Beregnet: C 67,44 - H 7,68 - N 5,62

Fundet : C 67,03 - H 7,39 - N 5,44.

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3$ , ppm):

5,12 (t, 1H,  $\begin{array}{c} >C < \\ | \quad | \\ H \quad OH \end{array}$ ),

6,60 - 7,25 (m, 3H, phenyl-proton).

(d) I 200 ml vandfrit toluen opløstes 1 g 2-(1-hydroxy-4-indanyloxymethyl)morpholin, og efter tilsætning af 100 mg p-toluen-sulfonsyre-monohydrat kogtes blandingen i rækkefølge med vandig 3 % natriumhydrogencarbonat og vand, tørredes over vandfrit magnesiumsulfat, og dernæst afdestilleredes opløsningsmidlet fra blandingen under reduceret tryk. Den dannede remanens underkastedes en silica-gel-kolonnekromatografi (diameter 3 cm, højde 10 cm), og fra fraktionen udvandt med en 98:2 blanding af chloroform og methanol som elueringsopløsning 530 mg (udbytte 57,1 %) klæbrig blanding af 2-(4-indenyloxymethyl)morpholin og 2-(7-indenyloxymethyl)morpholin. Maleatsaltet isoleredes som nåleformede krystaller, smp.: 135-137° C.

Elementæranalyse for  $C_{14}H_{17}NO_2$ :

Beregnet: C 72,70 - H 7,41 - N 6,06

Fundet : C 72,54 - H 7,58 - N 5,87

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3$ , ppm):

1,74 (s, 1H, >NH)

6,40 - 7,34 (m, 5H, phenyl-proton, -CH=CH-).

#### EKSEMPEL 8

(a) Til 50 ml vandfrit tetrahydrofuran sættes 1 g (0,04 atom) magnesium, hvorpå der tildryppedes methylbromid til blandingen ved 5-10° C til opnåelse af et Grignard-reagens. Dernæst fremstilledes en opløsning af 2 g (0,004 mol) 2-(1-oxo-4-indanyloxymethyl)-4-triphenylmethyl-morpholin i 20 ml vandfrit tetrahydrofuran, og opløsningen dryppedes til reagenset ved 5-10° C. Dernæst omrørtes blandingen i 3 timer ved stuetemperatur, og opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk. Den dannede remanens blandedes med mættet vandig ammoniumchloridopløsning, og blandingen ekstraheredes med chloroform. Den opnåede ekstrakt vaskedes med vand, tørredes over vandfrit magnesiumsulfat, og derpå afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk. Den dannede remanens opløstes i 20 ml trifluoreddikesyre under isafkøling, og 20 ml vand blev umiddelbart sat til opløsningen

efterfulgt af omrøring i 15 minutter ved 5-10° C. Reaktionsblandingen neutraliseredes med natriumhydrogencarbonat og ekstraheredes med chloroform. Ekstrakten vaskedes med vand, tørredes over vandfrit magnesiumsulfat, og derpå afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk. Derpå underkastedes den dannede remanens kromatografi på silica-gel-kolonne (diameter 3 cm, højde 7 cm,) og fra den udvundne fraktion under anvendelse af 8:2 blanding af chloroform og methanol udvandt 820 mg klæbrigt 2-(1-hydroxy-1-methyl-4-indanyloxymethyl)morpholin.

Elementæranalyse for  $C_{15}H_{21}NO_3$ :

Beregnet: C 68,41 - H 8,04 - N 5,32

Fundet : C 68,25 - H 8,31 - N 5,28

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3$ , ppm):

1,54 (s, 3H,  $CH_3$ )

6,50 - 7,33 (m, 3H, phenyl-proton.)

(b) I 20 ml vandfrit toluen opløstes 100 mg 2-(1-hydroxy-1-methyl-4-indanyloxymethyl)morpholin, og efter tilsætning af 10 mg p-toluensulfonsyre-monohydrat kogtes blandingen i 4 timer. Efter afkøling vaskedes reaktionsblandingen i rækkefølge med vandig 3% natriumhydrogencarbonatopløsning og vand, tørredes over vandfrit magnesiumsulfat, og derpå afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk. Den dannede remanens underkastedes en silica-gel-kolonne-kromatografi (diameter 1,5 cm, højde 7 cm) og fra en fraktion udvundet ved hjælp af en 98:2 blanding af chloroform og methanol som elueringsmiddel opnåedes 69 mg (udbytte 74,5%) klæbrigt 2-(3-methyl-7-indenyloxymethyl)morpholin. Oxalatet smeltede ved 151-152°C.

Elementæranalyse for  $C_{15}H_{19}NO_2$ :

Beregnet: C 73,44 - H 7,81 - N 5,71

Fundet : C 73,10 - H 7,74 - N 5,62.

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3$ , ppm):

2,12 (m, 3H, =C-CH<sub>3</sub>)

6,17 (s, 1H, =CH-)

6,60 - 7,36 (m, 3H, phenyl-proton).

#### EKSEMPEL 9

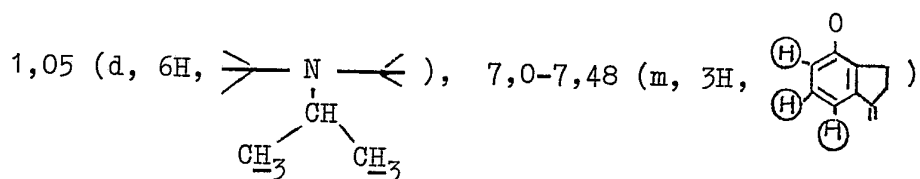
I 40 ml dimethylsulfoxid opløstes 2,9 g (0,0156 mol) kaliumsalt af 1-oxo-4-indanol og 4,7 g (0,015 mol) 4-isopropyl-2-p-toluen-sulfonylmethyl-morpholin, og opløsningen omrørtes i 15 minutter ved 100-110°C. Efter afkøling af reaktionsblandingen afdestilleredes dimethylsulfoxidet under reduceret tryk, og den dannede remanens blandedes med 50 ml dichlormethan. Blandingen vaskedes i rækkefølge med 30 ml vand, 30 ml vandig 5% natriumhydroxidopløsning og 30 ml vand. Det dannede organiske lag udvandttes, tørredes over vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk til opnåelse af en olieagtig remanens. Remanensen opløstes i en lille mængde ethylacetat, og opløsningen underkastedes en silica-gel-kromatografi (kolonne-diameter 1,5 cm, højde 20 cm), og fraktioner opsamledes (under anvendelse af ethylacetat som elueringsmiddel) og inddampedes til opnåelse af 2,5 g 4-isopropyl-2-(1-oxo-4-indanyloxymethyl)morpholin.

Elementæranalyse for  $C_{17}H_{23}NO_3$ :

Beregnet: C 70,56 - H 8,01 - N 4,84

Fundet : C 70,19 - H 7,98 - N 4,55.

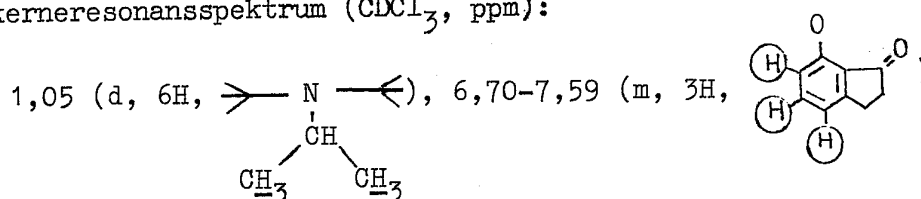
Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3$ , ppm):



Ved at følge samme procedure som ovenfor med 2,9 g kaliumsalt af 3-oxo-4-indanyl opnåedes 1,05 g 4-isopropyl-2-(3-oxo-4-indanyloxymethyl)morpholin.

Beregnet: C 70,56 - H 8,01 - N 4,84  
Fundet : C 70,31 - H 8,00 - N 4,63.

Magnetisk kerneresonansspektrum (CDCl<sub>3</sub>, ppm):

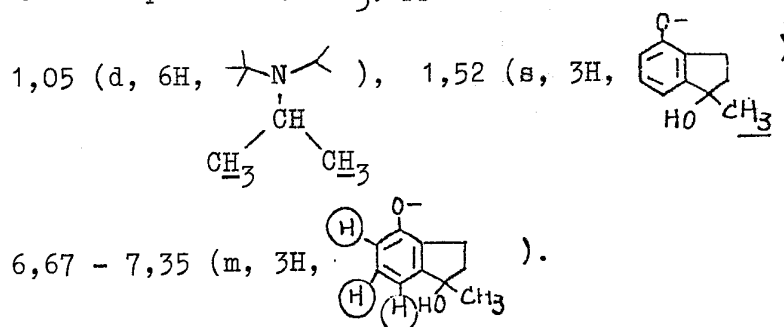


(b) En opløsning af 1,2 g (0,004 mol) 4-isopropyl-2-(1-oxo-4-indanyloxymethyl)morpholin i 5 ml vandfrit tetrahydrofuran sættes gradvis under isafkøling i en nitrogengas-strøm til en opløsning af et Grignard-reagens, dannet af 0,41 g (0,017 atom) magnesium og methylbromid med 30 ml vandfrit tetrahydrofuran som opløsningsmiddel, og derefter omrørtes blandingen i 2 timer ved stuetemperatur. Til reaktionsblandingen sættes derefter isvand, og produktet ekstraheredes tre gange hver med 30 ml methylenchlorid. Det organiske lag udvandttes, vaskedes med vand og tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Derpå afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og den dannede remanens underkastedes kromatografi på silica-gel-kolonne (kolonnediameter 1,5 cm, højde 20 cm), hvorved opnåedes 1,1 g 2-(1-hydroxy-1-methyl-4-indanyloxymethyl)-4-isopropyl-morpholin.

Elementæranalyse for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> :

Beregnet: C 70,79 - H 8,91 - N 4,59  
Fundet : C 70,58 - H 8,83 - N 4,31.

Magnetisk resonansspektrum (CDCl<sub>3</sub>, ppm):



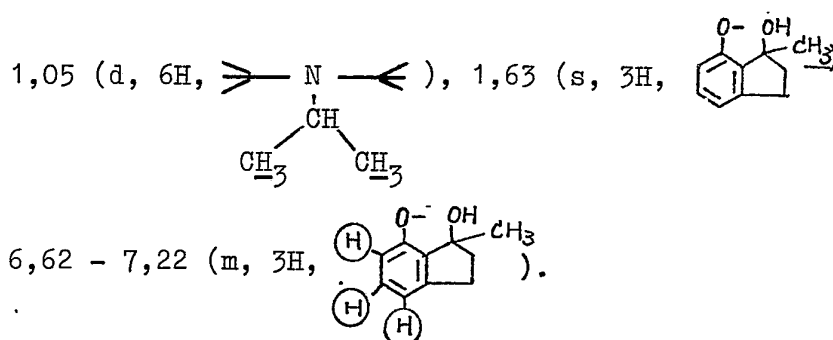
Ved at følge samme procedure som ovenfor ved hjælp af 1,2 g 2-(1-oxo-7-indanyloxymethyl)-4-isopropyl-morpholin opnåedes 1,1 g 2-(1-hydroxy-1-methyl-7-indanyloxymethyl)-4-isopropyl-morpholin.

Elementæranalyse for  $C_{18}H_{27}NO_3$ :

Beregnet: C 70,79 - H 8,91 - N 4,59

Fundet : C 70,70 - H 8,89 - N 4,46.

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3$ , ppm):



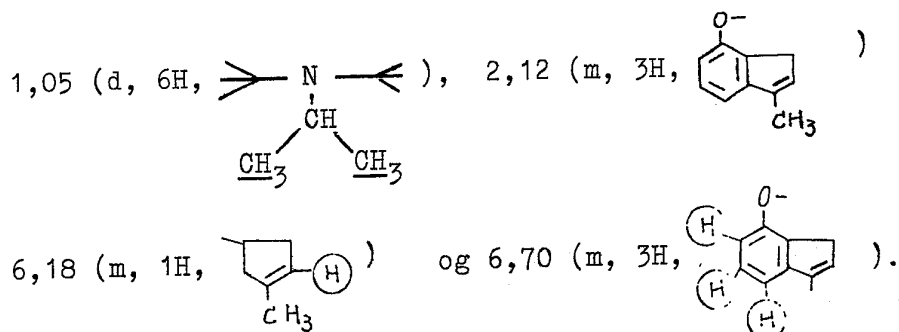
(c) I 50 ml toluen opløstes 2,9 g (0,0095 mol) 2-(1-hydroxy-1-methyl-4-indanyloxymethyl)-4-isopropyl-morpholin, og efter tilsætning af 0,1 g p-toluensulfonsyre som katalysator kogtes blandingen i 5 timer. Efter afkøling vaskedes reaktionsblandingen i rækkefølge med vandigt 5% natriumhydrogencarbonat og vand og tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk, og den dannede remanens underkastedes kromatografi på silica-gel-kolonne (kolonnediameter 1,5 cm, højde 20 cm) til opnåelse af 2,6 g 4-isopropyl-2-(3-methyl-7-indenyloxymethyl)morpholin (A). Citratet af produktet havde et smeltepunkt på  $101-103^{\circ}C$  (omkrystalliseret af methanol).

Elementæranalyse for  $C_{18}H_{25}NO_2 \cdot C_6H_8O_7$ :

Beregnet: C 60,11 - H 6,94 - N 2,92

Fundet : C 59,74 - H 7,00 - N 2,58.

Magnetisk kerneresonansspektrum for den frie base ( $CDCl_3$ , ppm):



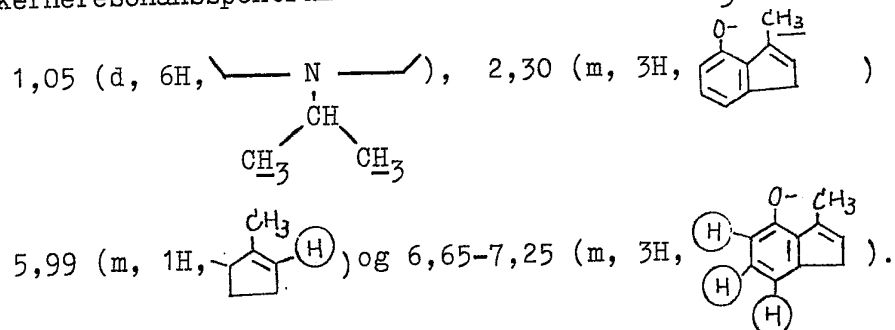
Ved at følge samme procedure som ovenfor med 2-(3-hydroxy-3-methyl-4-indanyloxymethyl)-4-isopropyl-morpholin opnåedes 4-isopropyl-2-(3-methyl-4-indenyloxymethyl)morpholin (B). Citratet af produktet havde et smeltepunkt på 114-116° C (omkrystalliseret fra methanol).

Elementæranalyse for  $C_{18}H_{25}NO_2 \cdot C_6H_8O_7$ :

Beregnet: C 60,11 - H 6,94 - N 2,92

Fundet : C 59,82 - H 7,04 - N 2,65.

Magnetisk kerneresonansspektrum som den frie base ( $CDCl_3$ , ppm):



#### EKSEMPEL 10

(a) Til en blanding af 16,2 g 3-methyl-1-oxo-5-indanol, 8 g natriumhydroxid og 100 ml vand sattes 50 ml 1-chlor-2,3-epoxypropan, og efter kraftig omrøring i 16 timer ved stuetemperatur ekstraheredes reaktionsblandingen med 300 ml benzen. Ekstrakten vaskedes to gange hver med 100 ml vand, hvorefter den underkastedes vacuumdestillation til fjernelse af benzen og overskud af 1-chlor-2,3-epoxypropan. Derefter tilsattes 60 ml isopropylamin og 100 ml methanol til remanensen efterfulgt af omrøring i 18 timer ved stuetemperatur, og overskud af isopropylamin og methanol

afdestilleredes under reduceret tryk. Derpå tilsattes ca. 50 ml acetone til remanensen, hvorved der udfældedes krystaller. Efter henstand i 18 timer udvandttes krystallerne ved filtrering til opnåelse af 15,2 g (udbytte 54,8%) 3-isopropylamino-(3-methyl-1-oxo-5-indanyloxy)-2-propanol. Yderligere opnåedes ved omkrystallisation af produktet af acetone hvide krystaller af produktet med smeltepunkt 113-114°C.

Elementæranalyse for  $C_{16}H_{23}NO_3$ :

Beregnet: C 69,28 - H 8,36 - N 5,05

Fundet : C 69,14 - H 8,29 - N 5,12.

(b) Til en blanding af 2,77 g 3-isopropylamino-1-(3-methyl-1-oxo-5-indanyloxy)-2-propanol, 50 ml methylenchlorid og 1,2 g triethylamin dryppedes 2,1 g bromacetyl bromid under omrøring og isafkøling, og blandingen omrørtes i 18 timer ved stuetemperatur. Derpå afdestilleredes methylenchlorid, og til remanensen sattes 50 ml benzen og 50 ml vand til dannelselse af en opløsning, hvorefter benzenlaget udvandttes, vaskedes med 20 ml vandig 5% saltsyreopløsning og derefter to gange hver med 50 ml vand, hvorefter der tørredes over magnesiumsulfat. Derpå afdestilleredes benzen fra reaktionsblandingen, og efter tilsætning til remanensen af en opløsning af 0,3 g metallisk natrium i 50 ml methanol kogtes blandingen i 3 timer. Methanolet afdestilleredes, og til remanensen sattes derefter 50 ml benzen og 30 ml vand. Det dannede benzenlag udvandttes af blandingen, vaskedes to gange med 20 ml vandig 5% saltsyreopløsning og derefter med 20 ml vand, og der tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Derpå afdestilleredes benzenet, og 2 ml acetone tilsattes til remanensen til dannelselse af et bundfald, som udvandttes ved filtrering. På denne måde opnåedes 2,3 g (udbytte 73,6%) 4-isopropyl-2-(3-methyl-1-oxo-5-indanyloxymethyl)-5-oxomorpholin. Ved omkrystallisation af produktet af acetone opnåedes svagt gullige krystaller af produktet, smp.: 150 - 152°C.

Elementæranalyse for  $C_{18}H_{23}NO_4$ :

Beregnet: C 68,12 - H 7,31 - N 4,41

Fundet : C 68,21 - H 7,23 - N 4,31.

(c) I 10 ml tetrahydrofuran opløstes 3,17 g 4-isopropyl-2-(3-methyl-1-oxo-5-indanyloxymethyl)-5-oxomorpholin, og opløsningen dryppedes til suspensionen af 0,4 g lithiumaluminiumhydrid i 20 ml tetrahydrofuran efterfulgt af omrøring i 5 timer ved stuetemperatur. Derefter tilsattes 0,4 ml vand, 0,4 ml vandig 15 % natriumhydroxidopløsning og dernæst 1,2 ml vand i rækkefølge til blandingen efterfulgt af omrøring i 30 minutter, hvorefter det opnåede filtrat inddampedes under reduceret tryk til opnåelse af 2,1 g (udbytte 68,8%) 2-(1-hydroxy-3-methyl-5-indanyloxymethyl)-4-isopropylmorpholin med kp. 174-178°C/0,5 mmHg.

Elementæranalyse for  $C_{18}H_{27}NO_3$ :

Beregnet: C 70,79 - H 8,91 - N 4,59

Fundet : C 70,63 - H 8,96 - N 4,55.

(d) En blanding af 3,05 g 2-(1-hydroxy-3-methyl-5-indanyloxy-methyl)-4-isopropylmorpholin, 0,3 g p-toluensulfonsyre og 50 ml xylene kogtes under tilbagesvaling og omrøring i 36 timer, og derpå afdestilleredes xylene under reduceret tryk. Den dannede remanens adsorberedes på 20 g silica-gel i en kolonne, den adsorbere remanens elueredes med 100 ml chloroform og derefter med 100 ml ethylacetat som elueringsmiddel, og det således dannede ethylacetat-eluat opsamledes og tørredes til opnåelse af 1,5 g (52,2% udbytte) farveløst og olieagtigt 4-isopropyl-2-(3-methyl-5-indenyloxymethyl)morpholin. Citratet smeltede ved 126-128°C.

Elementæranalyse for  $C_{18}H_{25}NO_2$ :

Beregnet: C 75,22 - H 8,77 - N 4,87

Fundet : C 75,12 - H 8,53 - N 4,98.

#### EKSEMPEL 11

(a) Efter blanding af 3,03 g 4-isopropyl-5-oxo-2-(1-oxo-5-indanyloxymethyl)-morpholin, 100 ml tetrahydrofuran og 2,0 g lithiumaluminiumhydrid under isafkøling omrørtes blandingen i 18 timer ved stuetemperatur. Derpå tilsattes 2,0 ml vand, 2,0 ml vandig 15% natriumhydroxidopløsning og dernæst 6 ml vand, og den dannede blanding omrørtes i 30 minutter. Blandingens filtreredes derefter,

og filtratet inddampedes. Den dannede remanens adsorberedes på en silica-gel-kolonne, fremstillet af 100 ml silica-gel i chloroform, hvorefter der elueredes med ethylacetat som elueringsmiddel. Efter fjernelse af de første 20 ml ethylacetateluat fra kolonnen opsamledes 300 ml af det efterfølgende ethylacetateluat, som tørredes til dannelselse af 2,0 g (udbytte 68,7%) olieagtigt 2-(1-hydroxy-5-indanyloxymethyl)-4-isopropylmorpholin.

Elementæranalyse for  $C_{17}H_{25}NO_3$ :

Beregnet: C 70,07 - H 8,65 - N 4,81  
 Fundet : C 69,96 - H 8,52 - N 4,80.

(b) En blanding af 2,91 g olieagtigt 2-(1-hydroxy-5-indanyloxymethyl)-4-isopropylmorpholin, 100 ml xylen og 20 mg p-toluen-sulfonsyre kogtes under omrøring og tilbagesvaling i 4 timer, hvorefter xylenet afdestilleredes fra reaktionsblandingen. Den dannede remanens adsorberedes på silica-gel-kolonne, fremstillet af 100 ml silica-gel i chloroform og elueredes med ethylacetat som elueringsmiddel. Efter fjernelse af de første 20 ml ethylacetateluat fra kolonnen opsamledes 200 ml af den efterfølgende ethylacetatelueringsopløsning, som tørredes til dannelselse af 1,5 g (udbytte 55%) af en blanding af olieagtigt 2-(6-indenylloxymethyl)-4-isopropylmorpholin og 2-(5-indenylloxymethyl)-4-isopropylmorpholin. Citratet smeltede ved 146,5 - 148°C.

Elementæranalyse for  $C_{17}H_{23}NO$ :

Beregnet: C 74,69 - H 8,48 - N 5,12  
 Fundet : C 74,42 - H 8,53 - N 5,20.

#### EKSEMPEL 12

(a) Efter dråbevis tilsætning af en opløsning af 5 g methylmagnesiumbromid i 27 ml tetrahydrofuran til en blanding af 4,0 g 4-isopropyl-5-oxo-2-(1-oxo-5-indanyloxymethyl)morpholin og 100 ml tetrahydrofuran under omrøring ved stuetemperatur omrørtes

blandingen i 3 timer ved stuetemperatur. Efter tilsætning af en lille mængde vand til reaktionsblandingen afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk. Til den dannede remanens sættes 50 ml ethylacetat og 50 ml vand til opløsning af remansen, hvorefter der filtreres. Ethylacetatfiltratet (100 ml) opsamles, vaskedes to gange hver med 50 ml mættet vandig natriumchloridopløsning og kondenseredes under reduceret tryk, hvorefter den dannede remanens adsorberedes på en silica-gel-kolonne fremstillet af 100 ml silica-gel i chloroform, og derefter elueredes med ethylacetat som elueringsmiddel. Efter fjernelse af de første 30 ml ethylacetatelueringsopløsning fra kolonnen opsamles 300 ml af den efterfølgende ethylacetatelueringsopløsning, som tørres til dannelsen af 2,5 g (udbytte 59,3%) olieagtigt 2-(1-hydroxy-1-methyl-5-indanyloxymethyl)-4-isopropyl-5-oxomorpholin.

Elementæranalyse for  $C_{18}H_{25}NO_4$ :

Beregnet: C 67,69 - H 7,89 - N 4,39

Fundet : C 67,53 - H 7,78 - N 4,35.

(b) Efter blanding af 3,19 g olieagtigt 2-(1-hydroxy-1-methyl-5-indanyloxymethyl)-4-isopropyl-5-oxomorpholin, 100 ml tetrahydrofuran og 1,5 g lithialuminiumhydrid under isafkøling omrøres blandingen i 18 timer ved stuetemperatur, og til blandingen sættes 1,5 ml vand, 1,5 ml vandig 15% natriumhydroxidopløsning og derefter 4,5 ml vand efterfulgt af omrøring i 30 minutter. Blandingen filtreres derefter, og filtratet inddampes under reduceret tryk, adsorberedes på en silica-gel-kolonne, fremstillet af 70 ml silica-gel i chloroform, hvorefter der elueredes med ethylacetat som elueringsmiddel. Efter fjernelse af de første 20 ml ethylacetatelueringsopløsninger fra kolonnen opsamles 200 ml af den efterfølgende ethylacetatelueringsopløsning, som tørres til opnåelse af 2,3 g (udbytte 75,4%) olieagtigt 2-(1-hydroxy-1-methyl-5-indanyloxymethyl)-4-isopropylmorpholin.

Elementæranalyse for  $C_{18}H_{27}NO_3$ :

Beregnet: C 70,79 - H 8,91 - N 4,59

Fundet : C 70,83 - H 9,00 - N 4,61.

(c) En blanding af 3,05 g olieagtigt 2-(1-hydroxy-1-methyl-5-indanyloxymethyl)-4-isopropylmorpholin, 100 ml xylen og 20 mg p-toluensulfonsyre kogtes under omrøring og tilbagesvaling i 4 timer, og derpå afdestilleredes opløsningsmidlet. Derefter adsorberedes den dannede remanens på en silica-gel-kolonne, fremstillet af 100 ml silica-gel i chloroform, hvorefter der elueredes med ethylacetat. Efter fjernelse af de første 10 ml ethylacetateluat fra kolonnen opsamledes 200 ml af det efterfølgende ethylacetateluat, som inddampedes under reduceret tryk til opnåelse af 2,1 g (udbytte 73,3 %) 4-isopropyl-2-(3-methyl-6-indenylloxymethyl)morpholin. Citratet smeltede ved 159 - 161° C.

Elementæranalyse for  $C_{18}H_{25}NO_2$ :

Beregnet: C 75,22 - H 8,77 - N 4,87

Fundet: C 75,31 - H 8,73 - N 4,84

### Eksempel 13

I 500 ml ethanolisk hydrogenchlorid (350 ml 0,5 N saltsyre og 150 ml ethanol) opløstes 5,0 g 4-triphenylmethyl-2-(1-hydroxy-4-indanyloxymethyl)-morpholin, og opløsningen kogtes under tilbagesvaling i 17 timer. Efter afkøling af reaktionsblandingen afdestilleredes ethanol under reduceret tryk, indtil rumfanget af den totale reaktionsblanding var ca. 350 ml. Der tilsattes natriumchlorid til reaktionsblandingen for at fremkalde en udsalting, og blandingen ekstraheredes tre gange hver med 200 ml chloroform. Chloroformekstrakterne forenedes, tørredes over vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet blev derefter afdestilleret under reduceret tryk. Ved tilsætning af acetone til den sirupsagtige remanens udskiltes 2,0 g 2-(7-indenylloxymethyl)-morpholinhydrochlorid.

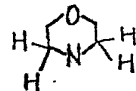
Smp. af hydrochloridet : 155-156° C.

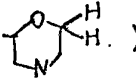
Smp. af maleatet: 154 - 156° C.


Elementær analyse for  $C_{14}H_{18}NO_2Cl$ :

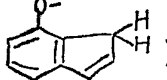
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
beregnet:	62,75	6,78	5,23	13,24
fundet:	62,81	6,79	5,40	13,11

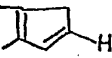
Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3 + D_6$ -DMSO):


$\delta$  (ppm) : 3,0-3,4 (m, 4H, ) )

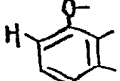
4,0-4,2 (m, 4H,  $-O-CH_2-$ , ) )

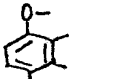
4,3 (m, 1H, ) )

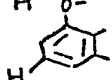
3,34 ( 2H, ) )


6,58 (dublet 1H   $J = 6$  Hz)

6,84 (dublet 1H   $J = 6$  Hz)

6,78 (d, 1H, ) )

7,04 (d, 1H, ) )

7,20 (t, 1H, ) )

10,0 ( 1H, ) )

Eksempel 14

Ved at følge samme procedure som angivet i eksempel 13, men under anvendelse af 5,0 g 4-triphenylmethyl-2-(1-hydroxy-7-indanyloxymethyl)-morpholin, opnåedes en sirupsagtig remanens, som ved tilsætning af isopropanol resulterede i 2,1 g 2-(4-indenyloxymethyl)-morpholinhydrochlorid i form af et bundfald.

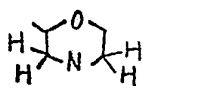
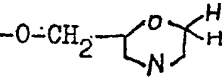
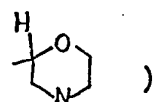
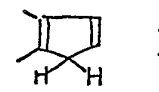

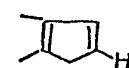
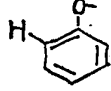
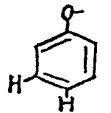

Smp. for hydrochlorid: 175-176°C.

Smp. for maleatet: 167-169°C.

Elementær analyse for  $C_{14}H_{18}NO_2Cl$ :

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
beregnet:	62,75	6,78	5,23	13,24
fundet:	62,90	6,80	5,31	13,28

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3 + D_6$ -DMSO):

$\delta$ (ppm) :	3,0-3,4 (m, 4H,		)
	4,0-4,1 (m, 4H,		)
	4,3 (m, 1H,		)
	3,4 ( 2H,		)
	6,5 (doublet 1H,		J = 6 Hz)
	7,0 (doublet 1H,		J = 6 Hz)
	6,8 (q, 1H,		)
	7,1 (d, 2H,		)
	9,5 ( 1H,		)

Eksempel 15

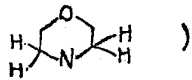
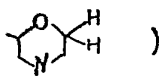

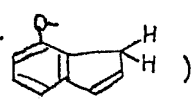

Til 1,0 g 2-(1-hydroxy-4-indanyloxymethyl)morpholin sættes 50 ml ethanol og 50 ml 0,5 N saltsyre, og blandingen kogtes i 17 timer. Efter afkøling blev reaktionsblandingen koncentreret under reduceret tryk, indtil hele blandingen udgjorde ca. 50 ml, og derefter tilsattes natriumchlorid til udsaltning. Reaktionsblandingen blev ekstraheret tre gange hver med 50 ml chloroform. Ekstrakterne blev forenet, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdestilleredes. Den sirupsagtige remanens opløstes i en lille mængde isopropanol, hvorefter der tilsattes acetone til udfældning af 830 mg lysegult pulver af 2-(7-indenyloxymethyl)-morpholin-hydrochlorid i form af et bundfald.

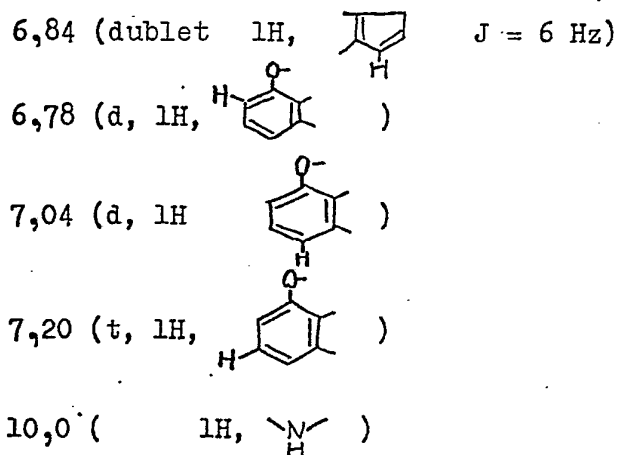
Ved omkrystallisation af produktet fra acetone opnåedes farveløse krystaller af saltet med et smeltepunkt på 155-156° C.

Elementær analyse for  $C_{14}H_{18}NO_2Cl$ :

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
beregnet:	62,75	6,78	5,23	13,24
fundet:	63,43	6,72	5,43	12,91

Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3 + D_6$ -DMSO)

$\delta$ (ppm) :	3,0-3,4 (m, 4H,		)
	4,0-4,2 (m, 4H, -OCH <sub>2</sub> -		)
	4,3 (m, 1H,		)
	3,34 (	2H,	
	6,58 (doublet, 1H		J = 6 Hz)

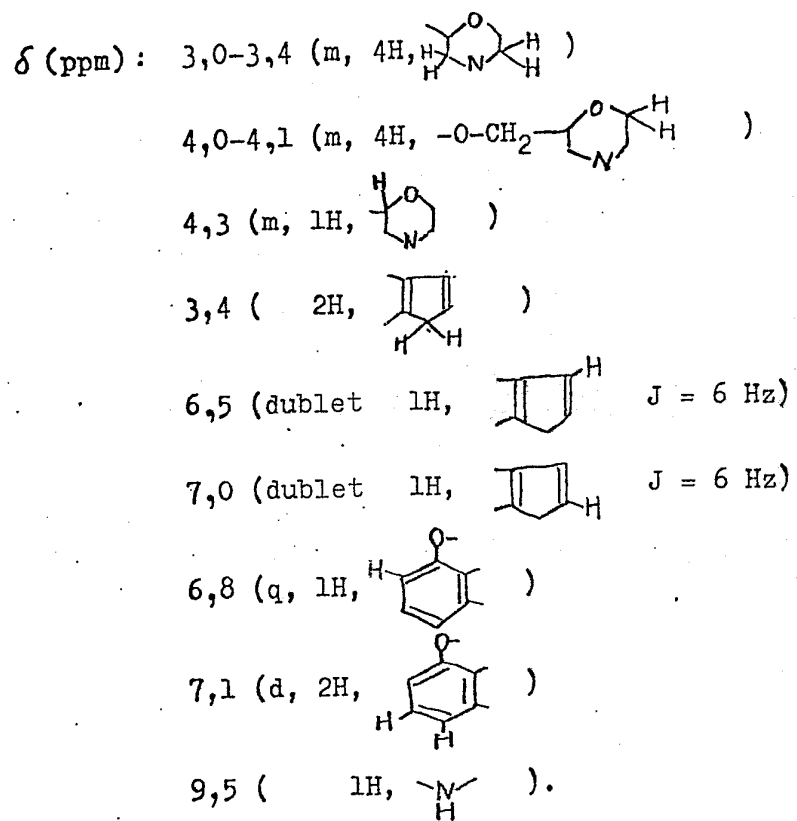
Eksempel 16

Til 1,0 g 2-(1-hydroxy-7-indanyloxymethyl)-morpholin sættes 50 ml ethanol og 50 ml 0,5 N saltsyre, og blandingen kogtes under tilbagesvaling i 8 timer. Derpå blev reaktionsblandingen behandlet på samme måde som angivet i eksempel 20 til opnåelse af 500 mg 2-(4-indenyloxymethyl)-morpholin-hydrochlorid. Produktet blev derefter omkrystalliseret fra isopropanol til opnåelse af den ønskede forbindelse med et smeltepunkt på 175-176° C.

Elementær analyse for  $C_{14}H_{18}NO_2Cl$ :

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
beregnet:	62,75	6,78	5,23	13,24
fundet:	63,00	6,81	5,39	13,56

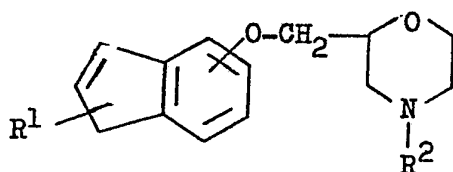
Magnetisk kerneresonansspektrum ( $CDCl_3 + D_6$ -DMSO)



P a t e n t k r a v :

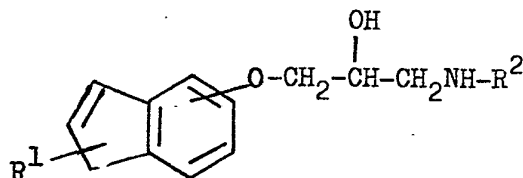
-----

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-(indenyløxymethyl)morpholinderivater med den almene formel:

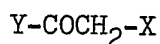


hvori  $R^1$  betyder hydrogen eller methyl, og  $R^2$  betyder hydrogen eller alkyl med 1-6 carbonatomer, eller syreadditionssalte deraf med farmakologisk ugiftige syrer, k e n d e t e g n e t ved,

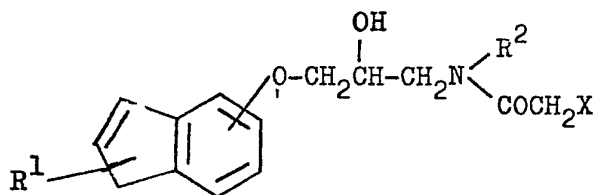
(a) at et 1-(indenyløxy)-3-amino-2-propanol-derivat med formlen:



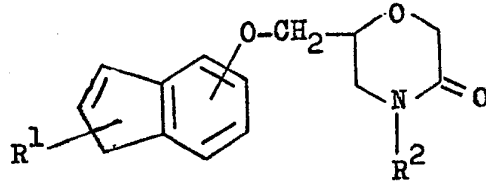
hvori  $R^1$  og  $R^2$  har den ovennævnte betydning, omsættes med et halogenacetylhalogenid med formlen:



hvori X og Y hver for sig betyder et halogenatom, til dannelselse af acylderivatet med formlen:

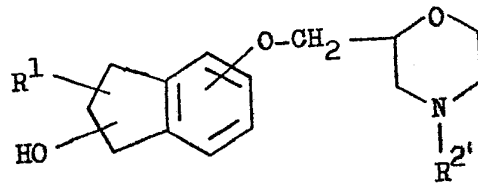


hvori  $R^1$ ,  $R^2$  og X har den ovennævnte betydning, hvorefter acylderivatet underkastes en ringslutningsreaktion i nærvær af et dehydrohalogeneringsmiddel til dannelse af en forbindelse med formlen:



hvori  $R^1$  og  $R^2$  har den ovennævnte betydning, og denne forbindelse omdannes til det ønskede derivat ved hjælp af et metalhydridkomplex, eller

(b) at en forbindelse med formlen:



hvori  $R^1$  har den ovennævnte betydning og er knyttet til samme carbonatom som hydroxygruppen, og  $R^{2'}$  betyder hydrogen, alkyl med 1-6 carbonatomer eller triphenylmethyl, dehydratiseres ved opvarmning, eventuelt i nærvær af en katalytisk mængde syre,

og den dannede forbindelse, om ønsket, overføres i et syreadditions-salt deraf med en farmakologisk ugiftig syre.

Fremdragne publikationer:

Dansk patent nr. 120543.