



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 C 87/455
C 07 C 91/28
C 07 C 93/14
A 61 K 31/135

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

644 580

⑳ Gesuchsnummer: 724/80

㉓ Anmeldungsdatum: 29.01.1980

㉔ Patent erteilt: 15.08.1984

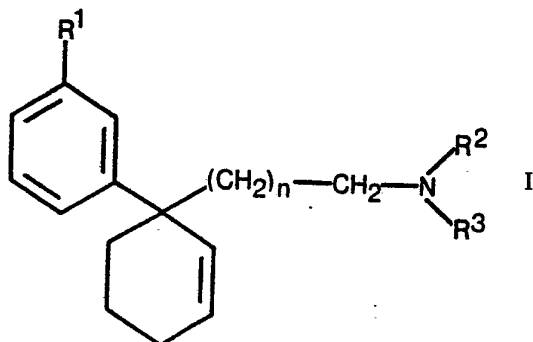
㉕ Patentschrift veröffentlicht: 15.08.1984

㉗ Inhaber:
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Basel

㉘ Erfinder:
Dr. Hans Bruderer, Benken BL
Prof. Dr. Albert Eduard Fischli, Riehen
Dr. Rudolf Pfister, Basel

㉙ Cyclohexen-Derivate.

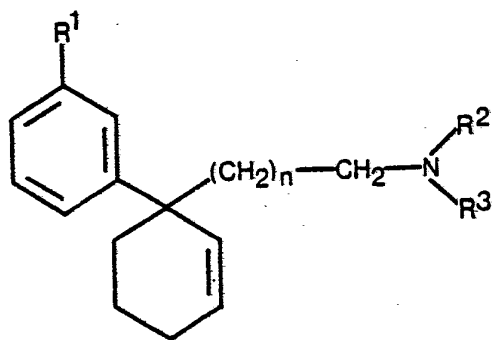
㉚ Cyclohexen-Derivate der Formel



worin R_1 Hydroxy oder niederes Alkoxy, n die Zahl 1 oder 2, R_2 niederes Alkyl und R_3 Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkenyl oder niederes Cycloalkylmethyl bedeuten, und pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze davon sind analgetisch wirksam und eignen sich zur Bekämpfung von Schmerzen. Sie können nach verschiedenen Methoden ausgehend von teilweise neuen Zwischenprodukten hergestellt und zu galenischen Darreichungsformen verarbeitet werden.

PATENTANSPRÜCHE

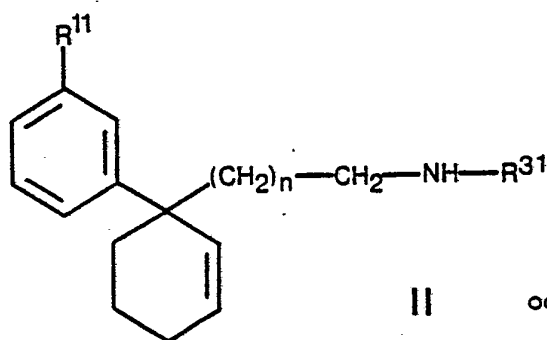
1. Cyclohexen-Derivate der allgemeinen Formel



worin

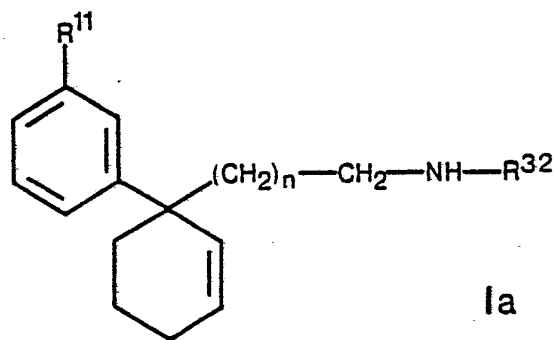
R¹ Hydroxy oder niederes Alkoxy, n die Zahl 1 oder 2, R² niederes Alkyl und R³ Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkenyl oder niederes Cycloalkylmethyl bedeuten, und pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin R¹ Hydroxy oder Methoxy, R² und R³ je niederes Alkyl und n die Zahl 1 bedeuten.



II

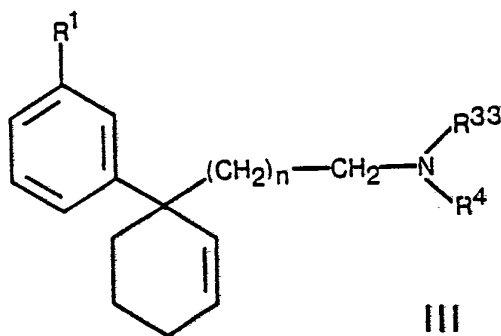
oder



Ia

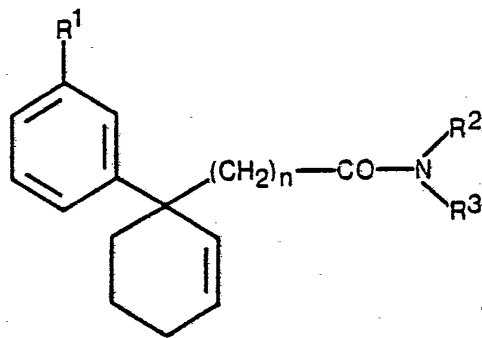
worin

n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt und R¹¹ niederes Alkoxy, R³¹ Wasserstoff, niederes Alkenyl oder niederes Cycloalkylmethyl und R³² niederes Alkyl bedeuten, am Stickstoffatom entsprechend substituiert und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in die optisch aktiven Antipoden aufspaltet und/oder in ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz überführt.



III

oder



IV

worin

R¹, R², R³ und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und entweder R³³ Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkenyl oder niederes Cycloalkylmethyl und R⁴ Formyl, niederes Alkanoyl oder niederes Alkoxy-

3. Verbindungen gemäss Anspruch 1 oder 2, worin R² und R³ je Methyl bedeuten.

4. 1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin als Verbindung gemäss Anspruch 1.

5. 1-(m-Hydroxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin als Verbindung gemäss Anspruch 1.

6. 1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-propylamin; 1-(m-Methoxyphenyl)-N-methyl-2-cyclohexen-1-äthylamin; N-Allyl-1-(m-methoxyphenyl)-N-methyl-2-cyclohexen-1-äthylamin; N-Cyclopropylmethyl-1-(m-methoxyphenyl)-N-methyl-2-cyclohexen-1-äthylamin als Verbindungen nach Anspruch 1.

7. Verbindungen der Formel I und pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze davon nach einem der Ansprüche 1 bis 6, als pharmazeutische, insbesondere analgetische Wirkstoffe.

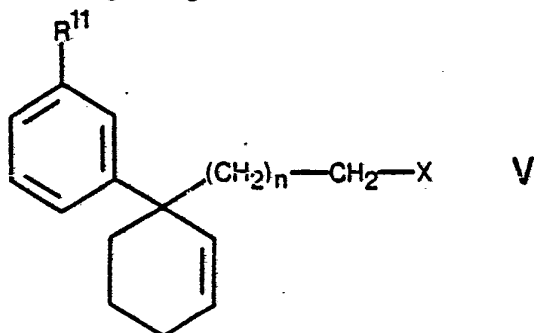
8. 1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin als Verbindung gemäss Anspruch 7.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R¹ niederes Alkoxy bedeutet, und R², R³ und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, sowie von pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R¹, R², R³ und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, sowie von pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

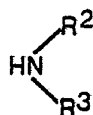
bonyl oder R³³ niederes Alkyl und R⁴ niederes Cycloalkyl-carbonyl bedeuten, reduziert und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in die optisch aktiven Antipoden aufspaltet und/oder in ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz überführt.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^{11} niederes Alkoxy bedeutet, und R^2 , R^3 und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, sowie von pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



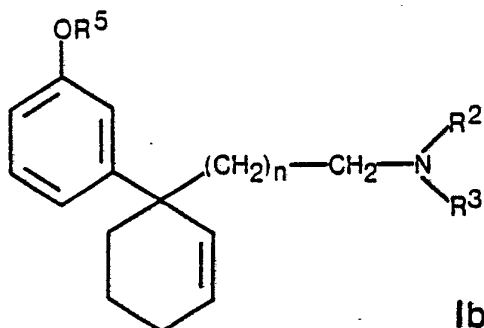
worin

n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt und R^{11} niederes Alkoxy und X eine Abgangsgruppe bedeuten, mit einem Amin der allgemeinen Formel



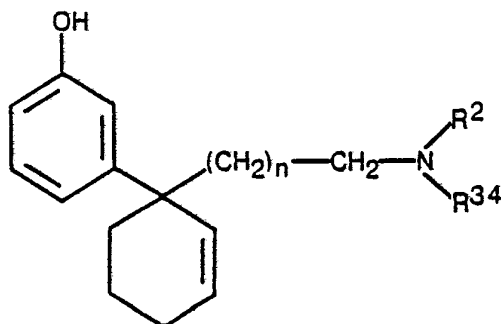
worin

R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in die optisch aktiven Antipoden aufspaltet und/oder in ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz überführt.

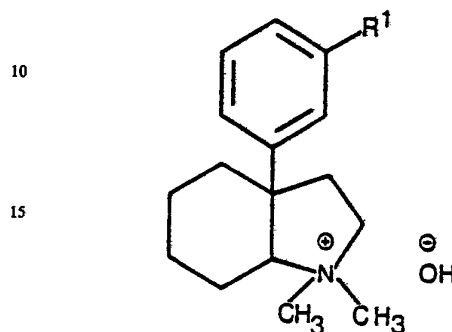


worin

R^2 , R^3 und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und R^5 niederes Alkyl und R^6 eine Schutzgruppe bedeuten, die Alkylgruppe R^5 bzw. die Schutzgruppe R^6 abspaltet und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in die optisch aktiven Antipoden aufspaltet und/oder in ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz überführt.



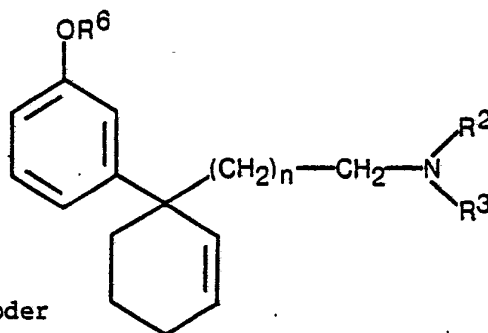
12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^1 Hydroxy oder niederes Alkoxy, R^2 und R^3 je Methyl und n die Zahl 2 bedeuten, sowie von pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine quartäre Ammoniumbase der allgemeinen Formel



worin

R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, erhitzt oder ein geeignetes entsprechendes quartäres Ammoniumsalz erhitzt oder mit einer Base behandelt und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in die optisch aktiven Antipoden aufspaltet und/oder in ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz überführt.

13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^1 Hydroxy bedeutet, und R^2 , R^3 und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, sowie von pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer Verbindung der allgemeinen Formel

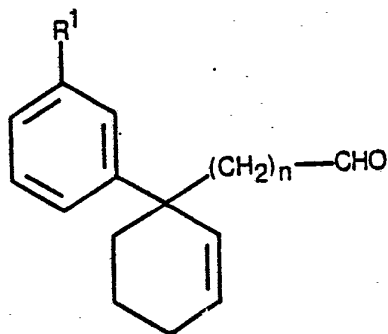


14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^1 niederes Alkoxy und R^3 niederes Alkyl, niederes Alkenyl oder niederes Cycloalkylmethyl bedeuten, und R^2 und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, sowie von pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

worin

n und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und R³⁴ niederes Alkyl, niederes Alkenyl oder niederes Cycloalkylmethyl bedeutet, veräthert und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in die optisch aktiven Antipoden aufspaltet und/oder in ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz überführt.

15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R¹, R², R³ und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, sowie von pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

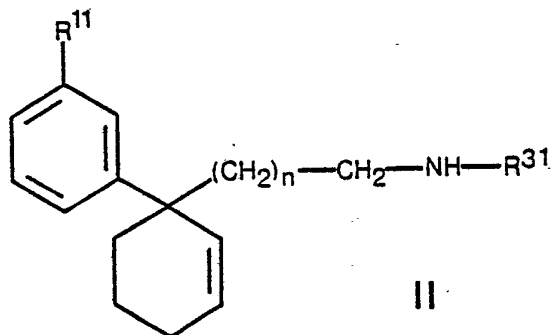


IX

worin

R¹ und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, unter reduzierenden Bedingungen mit einem Amin der obigen allgemeinen Formel VI umgesetzt und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in die optisch aktiven Antipoden aufspaltet und/oder in ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz überführt.

16. Verbindungen der allgemeinen Formel

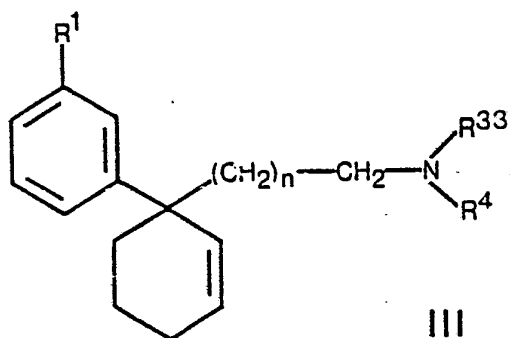


II

worin

R¹¹ niederes Alkoxy, R³¹ Wasserstoff, niederes Alkenyl oder niederes Cycloalkylmethyl und n die Zahl 1 oder 2 bedeuten, als Mittel zur Durchführung des Verfahrens gemäss Anspruch 9.

17. Verbindungen der allgemeinen Formel



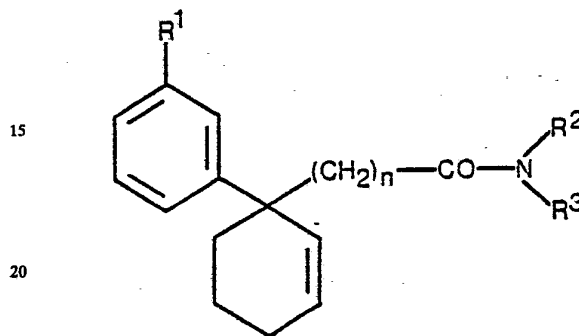
III

4

worin

R¹ Hydroxy oder niederes Alkoxy und n die Zahl 1 oder 2 bedeuten und entweder R³³ Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkenyl oder niederes Cycloalkylmethyl und R⁴ Formyl, niederes Alkanoyl oder niederes Alkoxycarbonyl oder R³³ niederes Alkyl und R⁴ niederes Cycloalkylcarbonyl bedeuten, als Mittel zur Durchführung des Verfahrens gemäss Anspruch 10.

18. Verbindungen der allgemeinen Formel

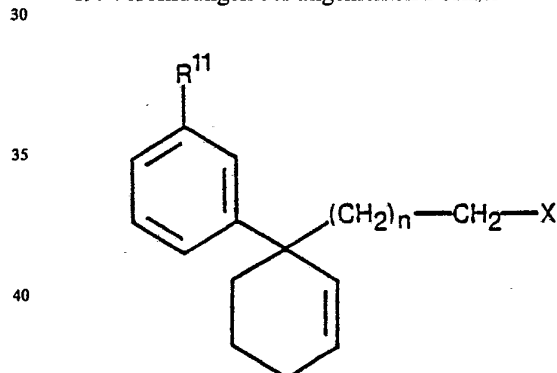


IV

worin

R¹ Hydroxy oder niederes Alkoxy, n die Zahl 1 oder 2, R² niederes Alkyl und R³ Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkenyl oder niederes Cycloalkylmethyl bedeuten, als Mittel zur Durchführung des Verfahrens gemäss Anspruch 10.

19. Verbindungen der allgemeinen Formel

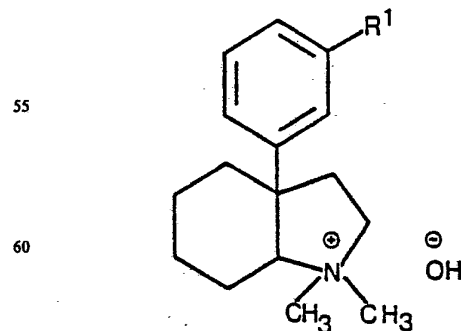


V

45 worin

R¹¹ niederes Alkoxy, n die Zahl 1 oder 2 und X eine Abgangsgruppe bedeuten, als Mittel zur Durchführung des Verfahrens gemäss Anspruch 11.

20. Quartäre Ammoniumbasen der allgemeinen Formel

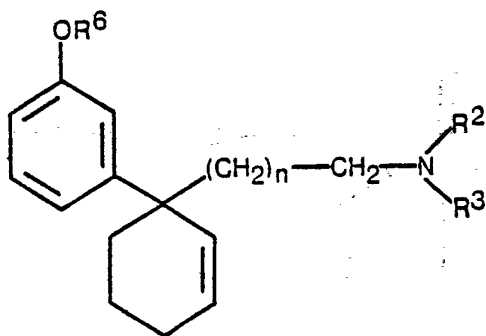


VII

65 worin

R¹ Hydroxy oder niederes Alkoxy bedeutet, und entsprechende quartäre Ammoniumsalze, als Mittel zur Durchführung des Verfahrens gemäss Anspruch 12.

21. Verbindungen der allgemeinen Formel

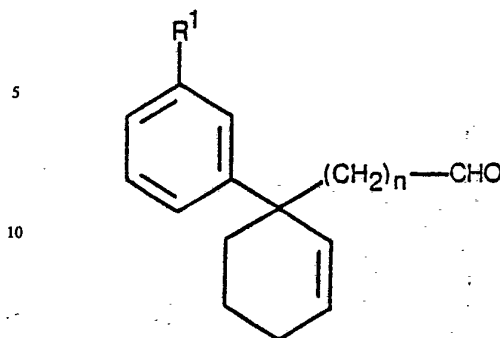


VIII

worin

n die Zahl 1 oder 2, R² niederes Alkyl, R³ Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkenyl oder niederes Cycloalkylmethyl und R⁶ eine Schutzgruppe bedeuten, als Mittel zur Durchführung des Verfahrens gemäss Anspruch 13.

22. Verbindungen der allgemeinen Formel



IX

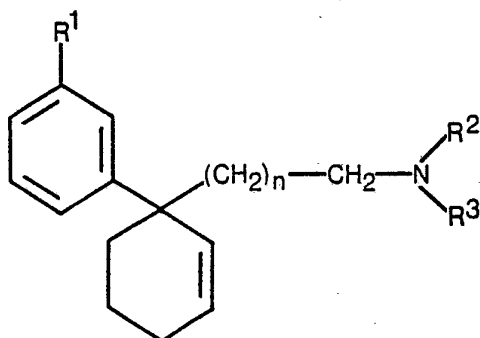
15 worin

R¹ Hydroxy oder niederes Alkoxy und n die Zahl 1 oder 2 bedeuten, als Mittel zur Durchführung des Verfahrens gemäss Anspruch 15.

20 23. Arzneimittel, insbesondere Analgetikum, enthaltend eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz davon.

24. Arzneimittel gemäss Anspruch 23, enthaltend 1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin.

Die vorliegende Erfindung betrifft Cyclohexen-Derivate. Im speziellen betrifft sie Verbindungen der allgemeinen Formel



I

worin

R¹ Hydroxy oder niederes Alkoxy, n die Zahl 1 oder 2, R² niederes Alkyl und R³ Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkenyl oder niederes Cycloalkylmethyl bedeuten.

Diese Verbindungen sind neu und zeichnen sich durch wertvolle pharmakodynamische Eigenschaften aus.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I und pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze davon, als solche und als pharmazeutische Wirkstoffe, die Herstellung dieser Verbindungen und Zwischenprodukte für die Herstellung dieser Verbindungen, sowie Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz davon.

Die Verbindungen der eingangs definierten allgemeinen Formel I enthalten ein asymmetrisches Kohlenstoffatom; die vorliegende Erfindung umfasst sowohl die optisch einheitlichen enantiomeren Formen dieser Verbindungen als auch Gemische davon, insbesondere die Racemate.

Unter den Verbindungen der eingangs definierten Formel I sind diejenigen bevorzugt, worin R¹ Hydroxy oder Methoxy, R² und R³ je niederes Alkyl (insbesondere je Methyl) und n die Zahl 1 bedeuten.

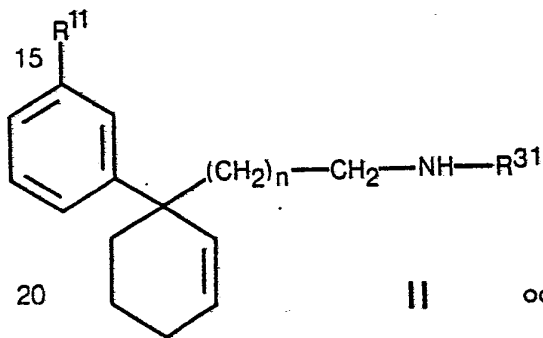
Eine besonders bevorzugte, von der allgemeinen Formel I umfasste Verbindung im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist das 1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin; dies gilt sowohl für die beiden optisch einheitlichen enantiomeren Formen dieser Verbindung als auch für Gemische davon, insbesondere für das Racemat, welches im Rahmen der vorliegenden Erfindung ganz besonders bevorzugt ist.

Eine ebenfalls bevorzugte, von der allgemeinen Formel I umfasste Verbindung im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist das 1-(m-Hydroxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin.

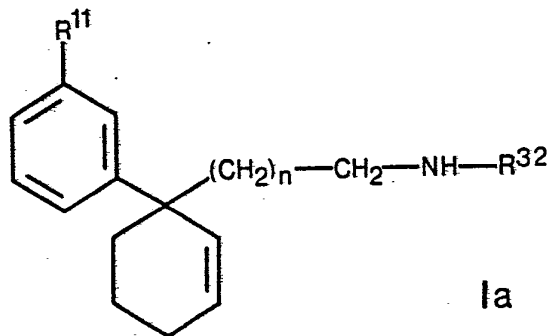
Weitere repräsentative Vertreter der durch die allgemeine Formel I definierten Verbindungsklasse sind das 1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-propylamin, das 1-(m-Methoxyphenyl)-N-methyl-2-cyclohexen-1-äthylamin, das N-Allyl-1-(m-methoxyphenyl)-N-methyl-2-cyclohexen-1-äthylamin und das N-Cyclopropylmethyl-1-(m-methoxyphenyl)-N-methyl-2-cyclohexen-1-äthylamin.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze können erfindungsgemäss dadurch hergestellt werden, dass man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



oder

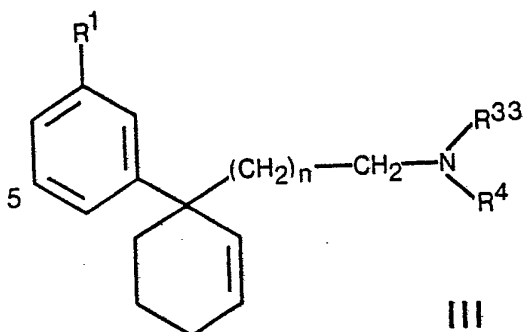


worin

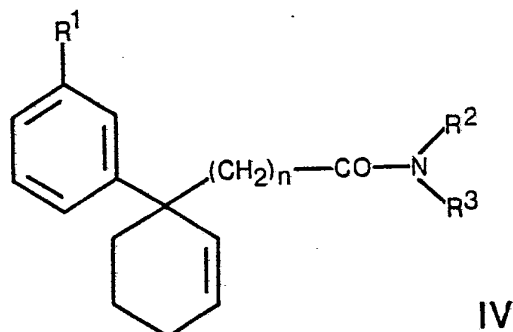
n obige Bedeutung besitzt und R^{11} niederes Alkoxy, R^{31} Wasserstoff, niederes Alkenyl oder niederes Cycloalkylmethyl und R^{32} niederes Alkyl bedeuten,

am Stickstoffatom entsprechend substituiert oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



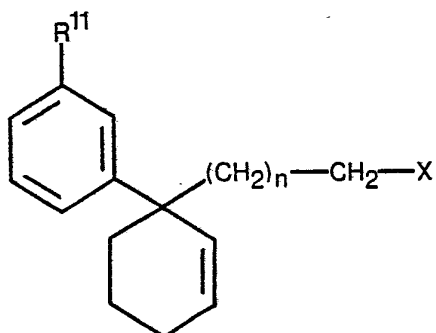
oder



worin

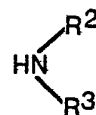
R^1 , R^2 , R^3 und n obige Bedeutung besitzen und entweder R^{33} Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkenyl oder niederes Cycloalkylmethyl und R^4 Formyl, niederes Alkanoyl oder niederes Alkoxy-carbonyl oder R^{33} niederes Alkyl und R^4 niederes Cycloalkylcarbonyl bedeuten, reduziert oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin

R^{11} und n obige Bedeutung besitzen und X eine Abgangsgruppe bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel



45 worin

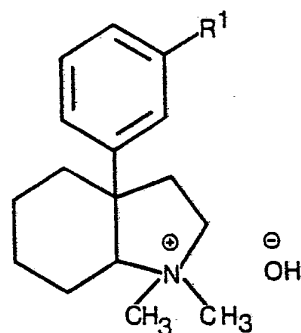
R^2 und R^3 obige Bedeutung besitzen, umgesetzt oder

d) eine quartäre Ammoniumbase der allgemeinen Formel

50

55

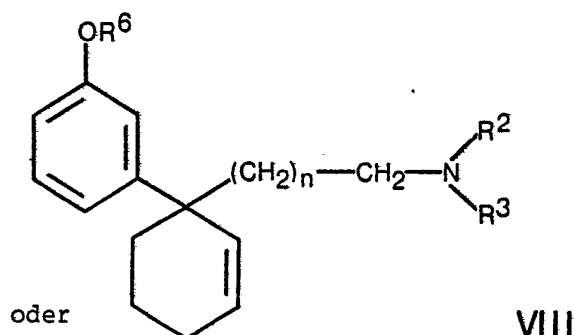
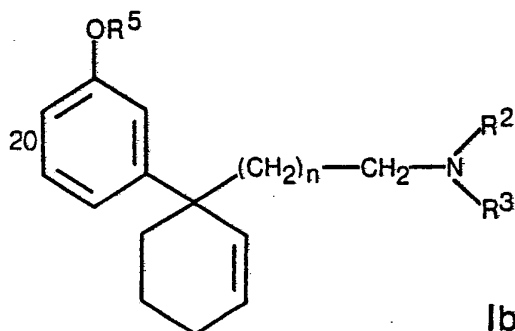
60



65 worin

R^1 obige Bedeutung besitzt, erhitzt oder ein geeignetes entsprechendes quartäres Ammoniumsalz erhitzt oder mit einer Base behandelt oder

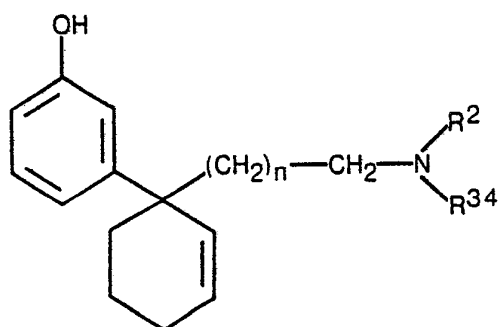
e) aus einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin

R^2 , R^3 und n obige Bedeutung besitzen und R^5 niederes Alkyl und R^6 eine Schutzgruppe bedeuten, die Alkylgruppe R^5 bzw. die Schutzgruppe R^6 abgespalten oder

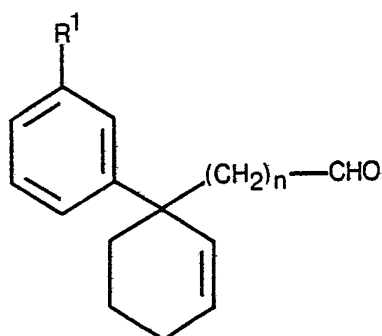
f) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin

n und R^2 obige Bedeutung besitzen und R^{34} niederes Alkyl, niederes Alkenyl oder niederes Cycloalkylmethyl bedeutet, veräthert oder

g) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin

R^1 und n obige Bedeutung besitzen, unter reduzierenden Bedingungen mit einem Amin der obigen allgemeinen Formel VI zur Reaktion bringt und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in die optisch aktiven Antipoden aufspaltet und/oder in ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz überführt.

Der Ausdruck «niederes Alkyl» bezeichnet gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen, welche geradkettig oder verzweigt sein können, wie Methyl und dergleichen.

Der Ausdruck «niederes Alkoxy» – für sich allein genommen oder in der Kombination «niederes Alkoxy-car-

bonyl» – bezeichnet eine niedere Alkyloxygruppe im Sinne der obigen Definition des Begriffs «niederes Alkyl». Der Ausdruck «niederes Alkenyl» bezeichnet 3–5 Kohlenstoffatome enthaltende Kohlenwasserstoffreste, welche eine olefinische Doppelbindung enthalten und geradkettig oder verzweigt sein können, wie Allyl und dergleichen.

Der Ausdruck «niederes Alkanoyl» bezeichnet Acylreste von 2–4 Kohlenstoffatome enthaltenden Alkancarbonsäuren, welche geradkettig oder verzweigt sein können, wie Acetyl und dergleichen.

Die Ausdrücke «niederes Cycloalkylalkyl» und «niederes Cycloalkylcarbonyl» umfassen Radikale mit insgesamt höchstens 5 Kohlenstoffatomen, wie Cyclopropylmethyl, Cyclopropylcarbonyl und dergleichen.

Die N-Substitution der Verbindungen der allgemeinen Formel II oder Ia erfolgt nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise mit einem dem einzuführenden Rest entsprechenden Halogenid oder Dialkylsulfat, vorzugsweise jedoch reduktiv z. B. mit einem dem einzuführenden Rest entsprechenden Aldehyd in Gegenwart von Ameisensäure oder durch Umsetzung mit einem dem einzuführenden Rest entsprechenden Aldehyd und anschließende Behandlung mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie Natrium-cyanoborhydrid, Natriumborhydrid oder dergleichen.

So gelangt man beispielsweise ausgehend von einer Verbindung der Formel Ia, worin R^{32} Methyl bedeutet, durch Umsetzung mit Allylbromid zu einer entsprechenden Verbindung der Formel I, worin R^2 Methyl und R^3 Allyl bedeuten. Mittels Formaldehyd und Ameisensäure erhält man beispielsweise aus einer Verbindung der Formel II, worin R^{31} Wasserstoff bedeutet, oder aus einer Verbindung der Formel Ia, worin R^{32} Methyl bedeutet, eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin R^2 und R^3 je Methyl bedeuten, oder aus einer Verbindung der Formel II, worin R^{31} Cyclopropylmethyl bedeutet, eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin R^2 Methyl und R^3 Cyclopropylmethyl bedeuten.

Die Verfahrensparameter für die Durchführung der verschiedenen Ausführungsformen der N-Substitution von Verbindungen der Formel II und Ia sind jedem Fachmann geläufig. Natürlich ist zu beachten, dass nur solche Methoden verwendet werden, welche selektiv die gewünschte N-Substitution ergeben, wobei besonders zu beachten ist, dass bei Anwendung reduktiver Methoden nur solche in Frage kommen, welche die olefinische Doppelbindung im Cyclohexen-Teil des Moleküls nicht in Mitleidenschaft ziehen.

Die Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel III oder IV erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Selbstverständlich kommen nur solche Methoden in Betracht, welche selektiv zu den gewünschten entsprechenden Verbindungen der Formel I führen, wobei insbesondere zu beachten ist, dass die olefinische Doppelbindung im Cyclo-

hexenteil des Moleküls nicht in Mitleidenschaft gezogen werden darf. Die Reduktion erfolgt zweckmässigerweise mittels sehr reaktiver komplexer Hydride, wie Lithiumaluminiumhydrid und Diisobutylaluminiumhydrid, in Gegenwart eines geeigneten inerten organischen Lösungsmittels, wie Äther, Tetrahydrofuran, Monoglym, Diglym oder dergleichen.

Die in Formel V durch das Symbol X wiedergegebene Abgangsgruppe kann ein Halogenatom sein, insbesondere Chlor, Brom oder Jod; es kommen jedoch ohne weiteres auch äquivalente andere Abgangsgruppen in Betracht, z. B. Arylsulfonyloxyreste, wie Tosyloxy, Alkylsulfonyloxyreste, wie Mesyloxy, usw. Die Reaktionsparameter für die Umsetzung der Verbindungen der Formel V mit den Aminen der Formel VI sind jedem Fachmann geläufig. Man arbeitet zweckmässigerweise in Gegenwart eines geeigneten inerten organischen Lösungsmittels, z. B. in einem Alkohol, wie Methanol, Äthanol oder dergleichen, in Dimethylformamid, Toluol, Benzol, Xylol, Monoglym, Diglym oder dergleichen, und in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, beispielsweise in Gegenwart einer anorganischen Base, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder dergleichen, eines tert. Amins, wie Triäthylamin, N-Äthyl-Diisopropylamin, Chinuclidin, Pyridin oder dergleichen; als säurebindendes Mittel kann indessen auch ein Überschuss des als Reaktionskomponente eingesetzten Amins der allgemeinen Formel VI dienen.

Beim Erhitzen einer quartären Ammoniumbase der allgemeinen Formel VII oder eines geeigneten entsprechenden quartären Salzes bzw. bei der Behandlung eines solchen Salzes mit einer Base erfolgt Spaltung des 5gliedrigen heterocyclischen Rings und Einführung einer Doppelbindung im 6gliedrigen alicyclischen Ring, und man erhält eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin n die Zahl 1 und R² und R³ je Methyl bedeuten.

Verwendet man als Ausgangsprodukt eine quartäre Ammoniumbase der allgemeinen Formel VII, so geht man zweckmässigerweise so vor, dass man diese Base in Abwesenheit eines Lösungsmittels auf eine Temperatur von etwa 100–200 °C, vorzugsweise etwa 160–180 °C, erhitzt und das gebildete entsprechende Amin der Formel II im Hochvacuum abdestilliert.

Von den den quartären Ammoniumbasen der allgemeinen Formel VII entsprechenden quartären Ammoniumsalzen eignen sich für den vorliegenden Verfahrensaspekt in erster Linie die Fluoride. Aus derartigen Fluoriden erhält man entsprechende Verbindungen der Formel I zweckmässigerweise dadurch, dass man sie in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Acetonitril oder dergleichen, während etwa 1 Stunde erhitzt, vorzugsweise etwa auf Rückflusstemperatur des gewählten Lösungsmittels, oder dass man sie in einem geeigneten Lösungsmittel mit einer geeigneten Base behandelt, z. B. mit Natrium-t.-amylat in einem Gemisch von t.-Butanol und Toluol oder dergleichen, wobei man zweckmässigerweise bei etwa Raumtemperatur arbeitet.

Die Abspaltung der durch das Symbol R⁵ bezeichneten niederen Alkylgruppe in den Verbindungen der Formel Ib erfolgt unter Anwendung von Methoden, welche jedem Fachmann für die Durchführung einer derartigen Ätherspaltung geläufig sind. Zweckmässigerweise verwendet man für diese Ätherspaltung saure Reagenzien, wie Bortribromid in einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel, z. B. in einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, Chloroform usw., Bromwasserstoffsäure, Pyridinhydrochlorid oder dergleichen.

Als Schutzgruppen in den Verbindungen der Formel VIII (durch das Symbol R⁶ bezeichnet) eignen sich selbstverständlich nur solche, welche durch Methoden abgespalten

werden können, bei welchen diese Schutzgruppen selektiv entfernt werden, ohne dass andere im Molekül vorhandene Strukturelemente in Mitleidenschaft gezogen werden. Als derartige Schutzgruppen eignen sich beispielsweise leicht abspaltbare metallorganische Gruppen, insbesondere Trialkylsilylgruppen, wie Trimethylsilyl und dergleichen, leicht abspaltbare Acetal- und Ketalenschutzgruppen, wie Hexahydropyran-2-yl und dergleichen usw. Die Entfernung der Schutzgruppe aus den Verbindungen der Formel VIII erfolgt nach an sich bekannten Methoden, wobei natürlich für die Wahl der zur Anwendung gelangenden Methode die Natur der zu entfernenden Schutzgruppe in Betracht gezogen werden muss und zu beachten ist, dass nur die Schutzgruppe selektiv entfernt, andere im Molekül vorhandene Strukturelemente jedoch nicht angegriffen werden sollen. So lassen sich beispielsweise die Trimethylsilylgruppe durch Behandeln mit verdünnter Salzsäure in Tetrahydrofuran oder dergleichen und die Hexahydropyran-2-ylgruppe unter milden sauren wässrigen Bedingungen (z. B. mittels 0,1 normaler Salzsäure) abspalten.

Die Verätherung einer Verbindung der allgemeinen Formel Ic erfolgt nach an sich bekannten, jedem Fachmann geläufigen Methoden, wobei natürlich zu beachten ist, dass die phenolische Hydroxylgruppe selektiv alkyliert, andere im Molekül vorhandene Strukturelemente jedoch nicht in Mitleidenschaft gezogen werden sollen. Die Verätherung erfolgt zweckmässigerweise mittels Diazoalkanen, wie Diazomethan in einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel, z. B. in einem Äther, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan usw., oder dergleichen, bei Temperaturen von etwa 0 bis 50 °C, vorzugsweise etwa bei Raumtemperatur.

Methoden für die unter reduzierenden Bedingungen erfolgende Umsetzung einer Verbindung der Formel IX mit einem Amin der Formel VI sind jedem Fachmann geläufig, wobei natürlich zu beachten ist, dass nur solche Methoden in Frage kommen, bei welchen weder die im Cyclohexen-Teil der Verbindungen der Formel IX vorhandene olefinische Doppelbindung noch in den Aminen der Formel VI allfällige vorhandene reduzierbare Gruppen in Mitleidenschaft gezogen werden. Als Reduktionsmittel kommen Borhydride wie Natrium-cyanborhydrid, Natriumborhydrid oder dergleichen in Betracht. Zweckmässigerweise arbeitet man in Gegenwart eines geeigneten inerten organischen Lösungsmittels, z. B. in einem niederen Alkanol, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol und dergleichen.

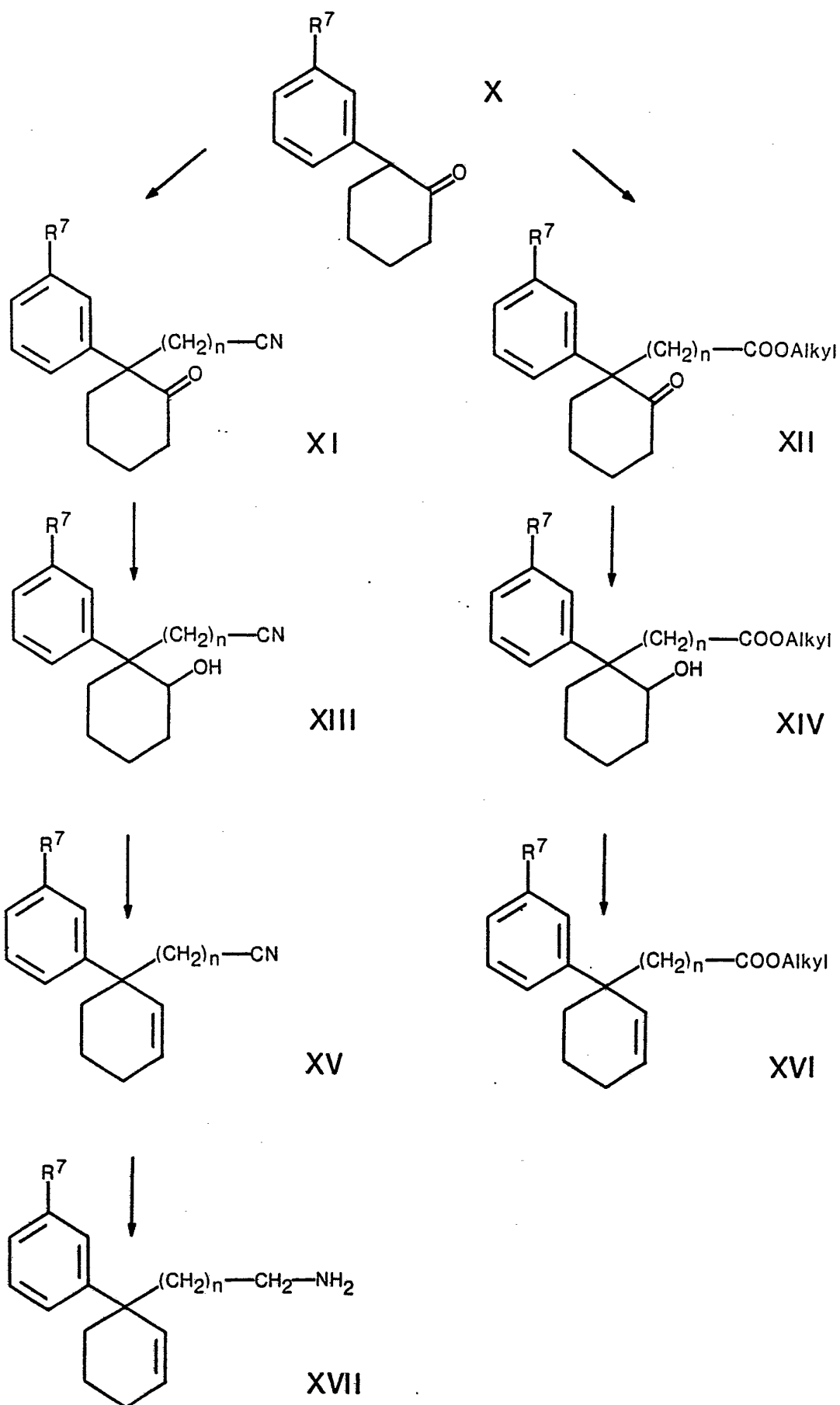
Die Aufspaltung racemischer Verbindungen der Formel I in die beiden optisch einheitlichen enantiomeren Komponenten erfolgt nach an sich bekannten Methoden, zweckmässigerweise durch Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, wie (+)-Di-O,O'-p-toluoyl-D-Weinsäure, und anschließende Trennung der so erhaltenen diastereoisomeren Salze, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation, aus welchen die optisch einheitlichen Verbindungen der Formel I mittels Base freigesetzt werden können.

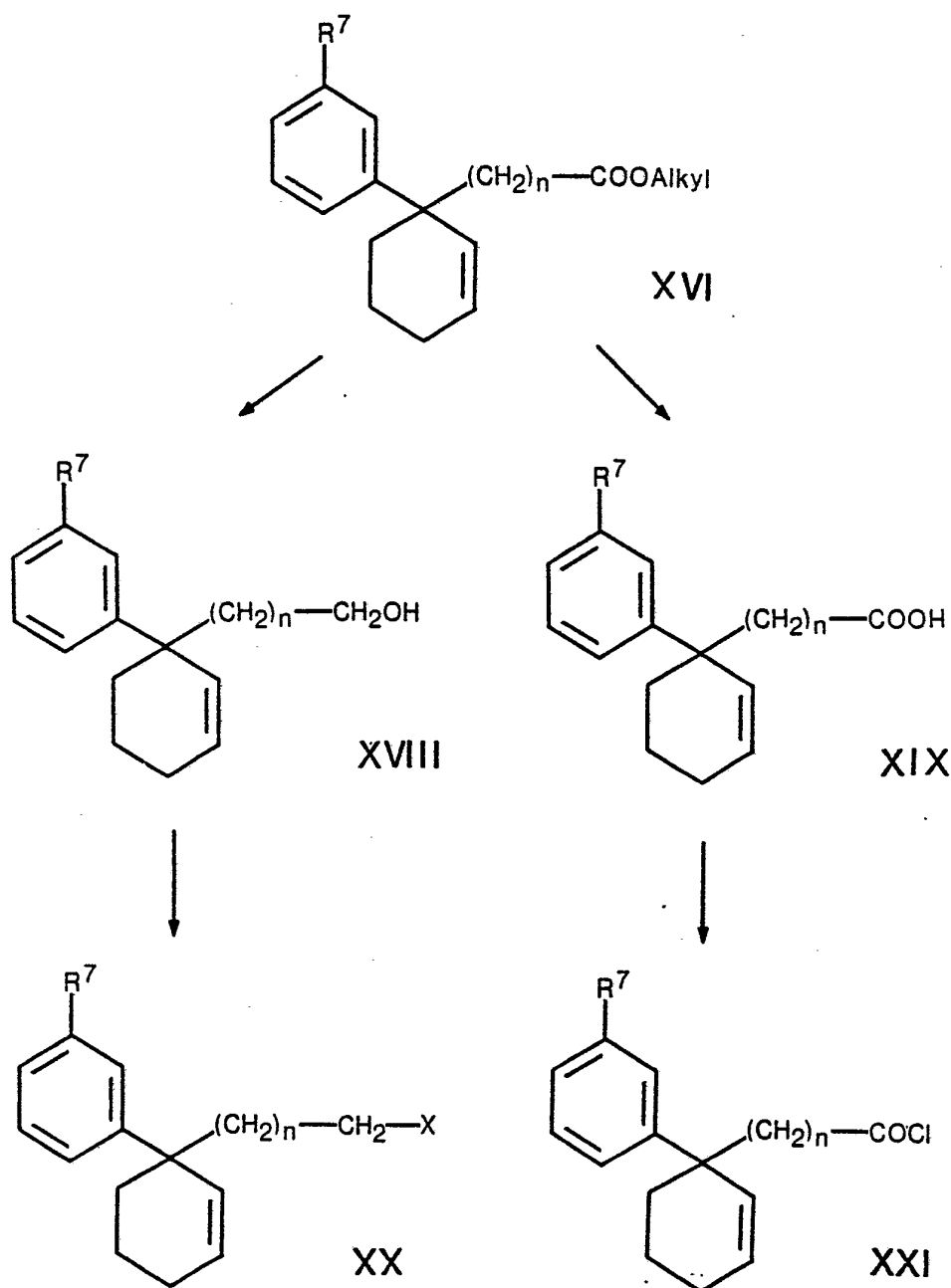
Die Überführung von Verbindungen der Formel I in pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze erfolgt nach allgemein üblichen Methoden. Es kommen sowohl Salze mit anorganischen als auch Salze mit organischen Säuren in Betracht, beispielsweise Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Methansulfonate, p-Toluolsulfonate, Oxalate, Tartrate, Zitate, Maleinate, Ascorbate, Acetate usw.

Wie eingangs erwähnt sind Zwischenprodukte für die Herstellung der Verbindungen der Formel I ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, und zwar insbesondere diejenigen der obigen allgemeinen Formeln II, III, IV, V, VII, VIII und IX. Zur Erläuterung der Herstellung sol-

cher Zwischenprodukte wird zunächst auf die nachstehenden Reaktionsschemata verwiesen, in welchen n und X ob-

ge Bedeutung besitzen und R⁷ niederes Alkoxy oder eine geschützte Hydroxygruppe bedeuten.





Die Verbindungen der allgemeinen Formel X, wie 2-(m-Methoxyphenyl)cyclohexanon, sind bekannt oder nach an sich bekannten und jedem Fachmann geläufigen Methoden zugänglich. Verbindungen der Formeln XI und XII erhält man aus den Verbindungen der Formel X durch Umsetzung mit Chloracetonitril, β -Chlorpropionitril, Acrylnitril oder dergleichen bzw. Bromessigsäureäthylester, β -Propionsäureäthylester, Acrylsäureäthylester oder dergleichen in Gegenwart einer starken Base. Verbindungen der Formeln XIII und XIV erhält man aus den Verbindungen der Formeln XI bzw. XII durch Reduktion, wobei die Reduktion der Verbindungen der Formel XI zweckmässigerweise mittels Natriumborhydrid oder dergleichen und die Reduktion der Verbindungen der Formel XII zweckmässigerweise durch katalytische Hydrierung (beispielsweise über Platin) erfolgt. Verbindungen der Formeln XV und XVI erhält man aus den Verbindungen der Formel XIII bzw. XIV beispielsweise durch Behandlung mit Phosphoroxychlorid in Pyridin oder durch Umsetzung mit Methansulfonchlorid und Behandlung des erhaltenen Produkts mit Kaliumacetat in Hexamethylphosphorsäuretriamid oder dergleichen. Verbindungen der For-

meinen XVII und XVIII erhält man aus den Verbindungen der Formel XV bzw. XVI zweckmässigerweise durch Reduktion mit reaktiven komplexen Hydriden, wie Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder dergleichen. Verbindungen der Formel XIX erhält man aus den Verbindungen der Formel XVI durch alkalische Hydrolyse, beispielsweise mittels Kaliumhydroxid in Äthanol/Wasser. Verbindungen der Formel XX erhält man aus den Verbindungen der Formel XVIII, indem man die Hydroxygruppe nach an sich bekannten Methoden durch eine Abgangsgruppe ersetzt, beispielsweise mittels Thionylchlorid, Tosylchlorid, Mesylchlorid oder dergleichen. Verbindungen der Formel XXI erhält man aus Verbindungen der Formel XIX nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise mittels Oxalylchlorid, Thionylchlorid oder dergleichen.

Verbindungen der Formel XVII, worin R^7 niederes Alkoxy bedeutet, sind identisch mit Verbindungen der Formel II, worin R^{31} Wasserstoff bedeutet. Die übrigen Verbindungen der Formel II sowie diejenigen der Formel Ia erhält man aus den Verbindungen der Formel XVII durch entsprechende N-Substitution, wobei zur Einführung von niederen Al-

kyl- oder niederen Cycloalkylmethylgruppen zweckmässigerweise so vorgegangen wird, dass man zunächst eine entsprechende Formyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkanoyl- oder Cycloalkylcarbonylverbindung herstellt und diese anschliessend mit einem komplexen Hydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder dergleichen, reduziert.

Verbindungen der Formeln II und Ia kann man auch dadurch herstellen, dass man Verbindungen der Formel XX, worin R^7 niederes Alkoxy bedeutet, mit Ammoniak oder einem entsprechenden Amin umsetzt oder dass man Verbindungen der Formel XXI mit Ammoniak oder einem entsprechenden primären Amin umsetzt und die erhaltene Verbindung mit einem komplexen Hydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder dergleichen, reduziert.

Verbindungen der Formel III erhält man aus Verbindungen der Formel XVII durch entsprechende Mono- oder Disubstitution am Stickstoffatom nach an sich bekannten und jedem Fachmann geläufigen Methoden, worauf eine allfällig vorhandene Sauerstoff-Schutzgruppe abgespalten wird.

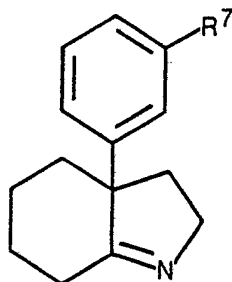
Verbindungen der Formel IV erhält man aus den Verbindungen der Formel XXI durch Umsetzung mit einem Amin der Formel VI nach an sich bekannten und jedem Fachmann geläufigen Methoden, worauf eine allfällig vorhandene Sauerstoff-Schutzgruppe abgespalten wird.

Verbindungen der Formel XX, worin R^7 niederes Alkoxy bedeutet, sind identisch mit den Verbindungen der Formel V.

Verbindungen der Formel VIII erhält man aus Verbindungen der Formel XVII, worin R^7 eine geschützte Hydroxygruppe bedeutet, durch entsprechende Mono- oder Disubstitution am Stickstoff, welche nach an sich bekannten und jedem Fachmann geläufigen Methoden erfolgen kann. Verbindungen der Formel VIII kann man auch dadurch erhalten, dass man Verbindungen der Formel XX, worin R^7 eine geschützte Hydroxygruppe bedeutet, mit einem Amin der Formel VI umsetzt oder dass man eine Verbindung der Formel XXI, worin R^7 eine geschützte Hydroxygruppe bedeutet, mit einem Amin der Formel VI umsetzt und die erhaltene Verbindung anschliessend mit einem komplexen Hydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder dergleichen, reduziert.

Verbindungen der Formel IX erhält man durch Oxidation von Verbindungen der Formel XVIII, zweckmässigerweise mittels Schwefeltrioxid-Pyridinkomplex in Dimethylsulfoxid oder anderen geeigneten sauren Reagenzien, und anschliessende Abspaltung einer allfällig vorhandenen Sauerstoff-Schutzgruppe.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel VII bzw. von geeigneten entsprechenden Salzen werden Verbindungen der Formel XI, worin n die Zahl 1 bedeutet, reduktiv zu Verbindungen der allgemeinen Formel



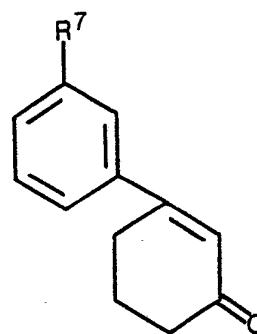
XXII

worin

R^7 obige Bedeutung besitzt, cyclisiert, zweckmässigerweise durch katalytische Hydrierung (z. B. über Palladium). Hierauf wird die Kohlen-

stoffstickstoff-Doppelbindung reduziert, zweckmässigerweise mit Natriumborhydrid, Natrium-cyanborhydrid oder dergleichen, worauf man die erhaltene Verbindung nach an sich bekannten und jedem Fachmann geläufigen Methoden in das entsprechende quartäre Dimethylammoniumhydroxid bzw. Dimethylammoniumsalz überführt, zweckmässigerweise durch Monomethylierung mittels Formaldehyd und Ameisensäure, anschliessende Quartärisierung mit Methyljodid und zuletzt Ersatz des Jodidions gegen das gewünschte Anion, was vorzugsweise mit einem geeigneten Anionenaustauscher erfolgt. Auf einer zweckmässigen Stufe der Synthese der quartären Dimethylammoniumbase bzw. des quartären Dimethylammoniumsalzes wird eine allfällig vorhandene Sauerstoff-Schutzgruppe abgespalten.

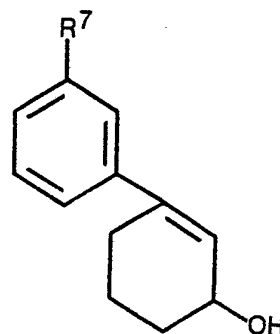
Verbindungen der Formel IV, worin n die Zahl 1 und R^2 und R^3 je niederes Alkyl bedeuten, kann man nicht nur in der weiter oben beschriebenen Weise aus entsprechenden Verbindungen der Formeln XXI und VI erhalten, sondern auch dadurch, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



XXIII

worin

R^7 obige Bedeutung besitzt, zu einer Verbindung der Formel



XXIV

worin

R^7 obige Bedeutung besitzt, reduziert, zweckmässigerweise mittels Natriumborhydrid, Natrium-cyanborhydrid oder dergleichen, und die so erhaltene Verbindung der Formel XXIV mit einem entsprechenden N,N-Dialkylacetamid-dialkylacetal, wie N,N-Dimethylacetamid-dimethylacetal, erhitzt, worauf dann eine allfällig vorhandene Sauerstoff-Schutzgruppe abgespalten wird.

Wie eingangs erwähnt, sind die Cyclohexen-Derivate der allgemeinen Formel I neue Verbindungen mit wertvollen pharmakodynamischen Eigenschaften. Wie im bekannten «Writhing-Test» gezeigt werden kann, sind sie analgetisch wirksam. In der nachfolgenden Tabelle werden die in diesem Test ermittelten ED 50-Werte für repräsentative Vertreter der durch die allgemeine Formel I definierten Verbindungs-klasse dargestellt; die Tabelle enthält ausserdem Angaben über die akute Toxizität der untersuchten Verbindungen (DL 50 in mg/kg bei einmaliger oraler Verabreichung an Mäuse).

Verbindung	ED 50 im «Writhing-Test»	DL 50
rac.-1-(m-Methoxyphenyl)- N,N-dimethyl-2- cyclohexen-1-äthylamin- hydrochlorid	33 mg/kg p.o. (nach 30 Min.) 35 mg/kg p.o. (nach 60 Min.)	150-300 mg/kg
(+)-1-(m-Methoxyphenyl)- N,N-dimethyl-2- cyclohexen-1-äthylamin- hydrochlorid	24 mg/kg p.o. (nach 60 Min.)	250-500 mg/kg
(-)-1-(m-Methoxyphenyl)- N,N-dimethyl-2- cyclohexen-1-äthylamin- hydrochlorid	19 mg/kg p.o. (nach 60 Min.)	250-500 mg/kg
rac.-1-(m-Hydroxyphenyl)- N,N-dimethyl- 2-cyclohexen-1-äthylamin- hydrochlorid	41 mg/kg p.o. (nach 30 Min.) 26 mg/kg p.o. (nach 60 Min.)	250-500 mg/kg

Die Wirkungsstärke der obigen Verbindungen entspricht etwa derjenigen von Codein und Propoxyphen. Im Vergleich zu Codein und Propoxyphen zeichnen sie sich jedoch durch geringere unerwünschte Nebenwirkungen aus, insbesondere durch geringere bzw. fehlende Suchterzeugung.

Man kann Verbindungen der allgemeinen Formel I und pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze davon bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten verwenden, insbesondere bei der Bekämpfung von Schmerzen. Die Dosierung der Verbindungen der Formel I und ihrer pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze kann dabei innerhalb weiterer Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürften bei oraler Verabreichung eine Einzeldosis von 100–300 mg und eine Tagesdosis von 400–1200 mg angemessen sein.

Wie weiterhin eingangs erwähnt, sind Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz davon, ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Solche Arzneimittel können dadurch hergestellt werden, dass man eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I oder pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze davon und gegebenenfalls einen oder mehrere andere therapeutisch wertvolle Stoffe in eine galenische Darreichungsform bringt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze können als Heilmittel z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate können oral, z. B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragées, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch rektal, z. B. in Form von Suppositorien, lokal oder perkutan, z. B. in Form von Salben, Crèmes, Gelées, Lösungen, oder parenteral, z. B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatine kapseln können die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipientien verarbeitet werden. Als solche Excipientien kann man z. B. für Tabletten, Dragées und Hartgelatine kapseln Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze usw. verwenden.

Für Weichgelatine kapseln eignen sich als Excipientien z. B. vegetabile Öle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Po-

lyole usw.; je nach Beschaffenheit des Wirkstoffes sind jedoch bei Weichgelatine kapseln überhaupt keine Excipientien erforderlich.

Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Excipientien z. B. Wasser, Polyole, Saccharose, Glukose und dergleichen.

Für Injektionslösungen eignen sich als Excipientien z. B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin, vegetabile Öle usw.

Für Suppositorien, lokale oder perkutane Anwendungsformen eignen sich als Excipientien z. B. natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette, halbflüssige oder flüssige Polyole und dergleichen.

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösevermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

In den nachfolgenden Beispielen, welche die vorliegende Erfindung illustrieren, ihren Umfang jedoch in keiner Weise einschränken sollen, sind sämtliche Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

Zu 57 g Natriumhydrid (1,2 Mol, 50%ige Dispersion in Öl) in 700 ml abs. Dimethylformamid tropft man unter Rühren und unter Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 204 g (1,0 Mol) 2-(m-Methoxyphenyl)cyclohexanon in 150 ml Dimethylformamid innerhalb von ca. 30 Minuten, wobei die Temperatur auf ca. 40° ansteigt. Man rührt während einer weiteren Stunde, kühlt auf 10° und tropft dann unter Rühren eine Lösung von 76 ml Chloracetonitril (90,6 g/1,2 Mol) in 150 ml abs. Dimethylformamid zu, wobei man die Temperatur mittels Eiswasserkühlung bei 10–15° hält. Man rührt weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur, gibt dann 50 ml Äthanol zu, giesst das Gemisch in ca. 2 l Eiswasser und extrahiert 2mal mit je 2 l Äther. Die ätherische Phase wird 3mal mit 250 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende braune Öl wird an 1 kg Kieselgel chromatographiert. Zunächst wird mit Äther/Petroläther 1:9 (ca. 10 l) eluiert, bis alle unpolaren Verunreinigungen herausgewaschen sind. Mit Äther/Petroläther 1:4 (ca. 15 l) wird das 1-(m-Methoxyphenyl)-2-oxo-cyclohexan-1-acetonitril eluiert. Die gemäss Dünnschichtchromatographie einheitlichen Fraktionen werden vereinigt, worauf man das Lösungsmittelgemisch abdestilliert und den kristallinen Rückstand aus Isopropyläther umkristallisiert. Erhalten werden farblose Kristalle von Smp. 62°.

243 g (1,0 Mol) 1-(m-Methoxyphenyl)-2-oxo-cyclohexan-1-acetonitril werden in 2,5 l Äthanol gelöst, worauf man unter Rühren portionenweise insgesamt 25 g (0,66 Mol) Natriumborhydrid zugibt. Die Temperatur steigt auf ca. 45° an. Nach 1 Stunde ist mittels Dünnschichtchromatographie kein 1-(m-Methoxyphenyl)-2-oxo-cyclohexan-1-acetonitril mehr nachweisbar. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels versetzt man den Rückstand mit 500 ml Eiswasser und extrahiert 2mal mit je 1,5 l Äther. Man wäscht die vereinigten Extrakte nacheinander je 1mal mit 0,5 l Wasser, 0,5 l 1N Salzsäure und 0,5 l Wasser, trocknet sie über Magnesiumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Erhalten werden 240 g 1-(m-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-cyclohexan-1-acetonitril in Form eines farblosen, zähen Öls, welches ohne Reinigung als Rohprodukt in 2 l Pyridin gelöst und mit 130 ml (1,4 Mol) Phosphoroxchlorid versetzt wird. Das Gemisch wird 3 Stunden am Rückfluss gekocht und anschliessend im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Man versetzt den Rück-

stand unter Eiskühlung mit Wasser und extrahiert 2mal mit je 1,5 l Äther, worauf die ätherischen Phasen vereinigt, nacheinander je 1mal mit 0,5 l Wasser und 0,5 l 1N Salzsäure und anschliessend 2mal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft werden. Das erhaltene braune Öl wird an der 10fachen Menge Kieselgel gereinigt. Nach Elution der Verunreinigungen mit Äther/Petroläther 1:9 (ca. 10 l) wird mit Äther/Petroläther 1:3 (ca. 10 l) 1-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-acetonitril eluiert. Die gemäss Dünnschichtchromatogramm einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abdestilliert, wobei das Produkt als hellgelbes Öl zurückbleibt.

454 g (2,0 Mol) des obigen Öles werden in 1,5 l abs. Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur unter Stickstoff-Atmosphäre zu einer Dispersion von 152 g (4,0 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 1,5 l abs. Tetrahydrofuran unter Rühren und unter gelegentlicher Eiskühlung so langsam zugetropft, dass die Temperatur 28° nicht übersteigt. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt und hierauf unter Eiskühlung und unter Stickstoff-Atmosphäre vorsichtig zuerst mit 50 ml Äthanol und dann mit 400 ml Tetrahydrofuran-Wasser (1:1) versetzt. Der erhaltene Niederschlag wird abgesaugt und gut mit Tetrahydrofuran gewaschen, worauf das Filtrat eingedampft wird. Das zurückbleibende zähe braune Öl wird mit 2 l 1N Salzsäure versetzt, worauf 3mal mit je 0,5 l Äther extrahiert wird. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von konzentrierter Ammoniumhydroxid-Lösung unter Eiskühlung alkalisch gestellt und der ausgefallene Niederschlag in 2 l Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird 1mal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Als Rückstand verbleibt 1-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-äthylamin in Form eines hellbraunen Öls, welches ohne Reinigung als Rohprodukt weiterverarbeitet wird.

344 g (1,5 Mol) des obigen rohen Öls werden unter Eiskühlung mit einem Gemisch von 380 ml 90%iger Ameisensäure (7,5 Mol) und 297 ml 35%iger wässriger Formaldehydlösung (3,3 Mol) versetzt. Das Gemisch wird über Nacht bei 100° gerührt, dann abgekühlt und mit 310 ml 20%iger Salzsäure (1,7 Mol) versetzt, worauf man zur Trockene eindampft. Man extrahiert den Rückstand 3mal mit einem Gemisch von je 500 ml Äthanol und 500 ml Benzol und dampft die vereinigten Extrakte zur Trockene ein. Das rohe Hydrochlorid des rac.-1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamins wird aus Essigester unter Zusatz von wenig Äthanol umkristallisiert, und man erhält farblose Kristalle vom Smp. 161–162°.

Beispiel 2

Durch Reduktion von 1-(m-Methoxyphenyl)-2-oxo-cyclohexan-propionitril mit Natriumborhydrid und anschliessende Dehydratisierung des erhaltenen 1-(m-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-cyclohexan-1-propionitrils mit Phosphoroxchlorid in Pyridin in Analogie zu der in Beispiel 1 beschriebenen Herstellung von 1-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-acetonitril erhält man 1-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-propionitril in Form eines schwach gelblichen Öls.

Zu einer Suspension von 20 g Lithiumaluminiumhydrid in 300 ml abs. Tetrahydrofuran wird eine Lösung von 31,5 g 1-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-propionitril in 100 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend während 4 Stunden am Rückfluss gekocht, abgekühlt und zunächst mit 20 ml Äthanol und dann mit einem Tetrahydrofuran-Wassergemisch (1:1) versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und gut mit Methylenchlorid gewaschen, worauf das Filtrat eingedampft wird. Der ölige Rückstand wird mit einem Überschuss von

3N Salzsäure versetzt, worauf man mit Äther extrahiert, die saure wässrige Lösung durch Versetzen mit 3N Natronlauge alkalisch stellt und die Base in Methylenchlorid aufnimmt. Die organische Phase wird über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Das als Rückstand verbleibende 1-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-propylamin wird ohne Reinigung wie folgt weiterverarbeitet.

23,0 g des erhaltenen Produkts werden mit einem Gemisch von 23 ml 90%iger Ameisensäure und 20 ml 37%iger Formaldehydlösung versetzt und während 12 Stunden bei 100° gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 3N Natronlauge alkalisch gestellt und das rac.-1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-propylamin in Methylenchlorid aufgenommen. Das Oxalat dieser Verbindung bildet farblose Kristalle vom Smp. 107–109° nach Umlösen aus Essigester.

Beispiel 3

45 g 1-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-äthylamin werden in 500 ml Ameisensäureäthylester gelöst und während 8 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Abdestillieren des überschüssigen Ameisensäureäthylesters wird das erhaltene Öl in Äther aufgenommen, worauf die organische Phase nacheinander mit 1N Salzsäure und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft wird. Das erhaltene N-/2-[1-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-yl]äthyl/formamid, gelöst in 200 ml abs. Tetrahydrofuran, wird zu einer Dispersion von 24 g Lithiumaluminiumhydrid in 250 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft. Das Gemisch wird über Nacht am Rückfluss gekocht, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit einem Gemisch von Tetrahydrofuran und Wasser (1:1) versetzt, worauf man den ausgefallenen Niederschlag absaugt und das Filtrat eindampft, wobei rac. 1-(m-Methoxyphenyl)-N-methyl-2-cyclohexen-1-äthylamin als Rückstand verbleibt. Das Hydrochlorid dieser Verbindung schmilzt bei 177–179° (farblose Kristalle, nach Umkristallisieren aus Essigester/Methanol).

Beispiel 4

5,0 g 1-(m-Methoxyphenyl)-N-methyl-2-cyclohexen-1-äthylamin werden mit einem Gemisch aus 1,5 l 35%iger wässriger Formaldehydlösung und 2,0 ml 90%iger Ameisensäure versetzt und während 2 Stunden bei 100° gehalten. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels versetzt man den Rückstand mit 1N Salzsäurelösung, nimmt den Neutralteil in Äther auf, stellt die wässrige Phase durch Zugabe von 3N Natronlauge alkalisch und nimmt das rac. 1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin in Methylenchlorid auf. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird das erhaltene Öl an der 10fachen Menge Aluminiumoxid gereinigt. Die mit Toluol extrahierten Fraktionen werden zusammengefasst und eingedampft, wobei reines rac. 1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin als Rückstand verbleibt. Das Hydrochlorid dieser Verbindung schmilzt bei 161–162° (nach Umkristallisieren aus Essigester/Äthanol).

Beispiel 5

Man löst 2,5 g 1-(m-Methoxyphenyl)-N-methyl-2-cyclohexen-1-äthylamin in 50 ml Chloroform, versetzt diese Lösung mit einer Lösung von 1,65 g Chloral in 10 ml Chloroform, rührt das Gemisch bei Raumtemperatur über Nacht und gibt dann unter Kühlen 1N Salzsäure zu. Die organische Phase wird mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene ölige N-/2-[1-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-yl]äthyl/-N-methylformamid wird ohne Reinigung wie folgt weiterverarbeitet:

Eine Lösung von 2,1 g dieses Öls in 50 ml abs. Tetrahydrofuran wird zu einer Suspension von 2,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft, worauf das Gemisch über Nacht am Rückfluss gekocht, dann abgekühlt, mit Wasser versetzt und wie üblich aufgearbeitet wird. Man erhält rac. 1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin. Das Hydrochlorid dieser Verbindung schmilzt bei 161–162° (farblose Kristalle nach Umkristallisieren aus Essigester/Äthanol).

Beispiel 6

4,9 g 1-(m-Methoxyphenyl)-N-methyl-2-cyclohexen-1-äthylamin werden in 50 ml Aceton gelöst. Hierauf gibt man 3,5 g Kaliumcarbonat zu, tropft unter Rühren langsam 1,8 ml Allylbromid zu und rührt das Reaktionsgemisch über Nacht. Anschliessend filtriert man den Niederschlag ab und dampft das Filtrat ein, wobei rac. N-Allyl-1-(m-methoxyphenyl)-N-methyl-2-cyclohexen-1-äthylamin als Rückstand verbleibt. Das Hydrochlorid dieser Verbindung schmilzt bei 114–116° (nach Umkristallisation aus Essigester/Isopropyläther).

Beispiel 7

3,45 g Cyclopropancarbonsäurechlorid werden in 50 ml Methylenchlorid vorgelegt, wonach man 5,0 g Kaliumcarbonat zugibt und dann unter Rühren eine Lösung von 7,0 g 1-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-äthylamin in 10 ml Methylenchlorid zutropft. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur und anschliessend während 30 Minuten bei Rückflusstemperatur gerührt und dann abgekühlt, worauf man den Niederschlag absaugt, das Filtrat eindampft und das erhaltene Öl in Äther aufnimmt. Die ätherische Lösung wird mit 1N Salzsäure und anschliessend mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei N-2-[1-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-yl]äthylcyclopropancarboxamid als Rückstand verbleibt. 6,5 g dieser Verbindung, gelöst in 30 ml abs. Tetrahydrofuran, werden zu einer Dispersion von 6 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft, worauf während 3 Stunden am Rückfluss gekocht, abgekühlt und auf übliche Art aufgearbeitet wird. Man erhält N-(Cyclopropylmethyl)-1-(m-methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-äthylamin; Smp. des Hydrochlorids 141–142°.

Man versetzt 4,0 g N-(Cyclopropylmethyl)-1-(m-methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-äthylamin mit einem Gemisch von 1 ml 35%iger wässriger Formaldehydlösung und 1,5 ml 90%iger Ameisensäure, erhitzt während einer Stunde auf 100°, gibt dann 3N Salzsäure zu, destilliert das Lösungsmittel und kristallisiert den erhaltenen kristallinen Niederschlag aus Toluol um. Man erhält N-Cyclopropylmethyl-1-(m-methoxyphenyl)-N-methyl-2-cyclohexen-1-äthylamin-Hydrochlorid in Form farbloser Kristalle vom Smp. 140–141°.

Beispiel 8

10 g 3-(o-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-ol, erhalten durch Natriumborhydridreduktion von 3-(o-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-on, werden in 100 ml Xylol gelöst, worauf man 12 g N,N-Dimethylacetamid-dimethylacetal zugibt und das Gemisch während 8 Stunden am Rückfluss kocht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird das zurückbleibende Öl an der 30fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Die durch Elution mit Methylenchlorid gewonnenen, gemäss Dünnschichtchromatogramm einheitlichen Fraktionen, werden zusammengefasst und eingedampft; man erhält reines 1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-3-cyclohexen-1-acetamid in Form eines schwach gelblichen Öls dar.

Zu einer Suspension von 1 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml abs. Tetrahydrofuran gibt man eine Lösung von 1,0 g 1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-3-cyclohexen-1-acetamid in 10 ml abs. Tetrahydrofuran und kocht das Reaktionsgemisch über Nacht am Rückfluss. Nach Zugabe von Wasser wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und gut mit Tetrahydrofuran gewaschen, worauf man das Filtrat eindampft, das zurückbleibende Öl mit 1N Salzsäure versetzt, den Neutralteil in Äther aufnimmt, die saure Phase durch Zusatz von konz. Ammoniak alkalisch stellt und das freigesetzte rac.-1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin in Methylenchlorid aufnimmt. Das Hydrochlorid dieser Verbindung schmilzt bei 161–162° (nach Umkristallisieren aus Essigester/Äthanol).

Beispiel 9

2,6 g 1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin, gelöst in 25 ml Chloroform, werden innerhalb von 2 Minuten bei –50° unter Rühren zu einer Lösung von 5,8 ml Bortribromid in 175 ml Chloroform gegeben. Man rührt während einer halben Stunde bei –50° weiter, lässt dann die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen und giesst hierauf das Reaktionsgemisch auf Eis. Durch Zugabe eines Überschusses an konz. Ammoniak wird das Reaktionsgemisch alkalisch gestellt, und anschliessend wird mit Chloroform ausgezogen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei rac. 1-(m-Hydroxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin zurückbleibt. Das Hydrochlorid dieser Verbindung schmilzt bei 179–181° (nach Umlosen aus Methanol/Essigester). Die aus dem Hydrochlorid freigesetzte kristalline Base schmilzt bei 127–129° (nach Umlosen aus Methyläthylketon).

Beispiel 10

34,4 g rac. 1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin werden in 250 ml abs. Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 53,6 g (+)-Di-O,O'-p-toluoyl-D-weinsäure in 250 ml abs. Äthanol versetzt. Man dampft das Gemisch ein, versetzt den Rückstand mit einem Gemisch von Äthanol und Benzol und dampft nochmals ein. Man versetzt den Rückstand mit 600 ml Essigester und erwärmt, bis eine klare Lösung entsteht, lässt diese über Nacht stehen und saugt den ausgefallenen Niederschlag ab. Das Filtrat wird auf 400 ml eingengt und 6 Stunden stehengelassen, worauf der ausgefallene Niederschlag abgesaugt wird. Die vereinigten Kristallisate werden aus Äthanol/Äther umkristallisiert, und man erhält (+)-[1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin]2,3-di-O-p-toluoyl-D-tartrat (1:1) vom Smp. 138°, $[\alpha]_D = +73,8^\circ$ (c = 1, Methanol).

Man suspendiert das erhaltene Salz in Wasser und stellt mit einem Überschuss von 3N Natronlauge alkalisch. Die freigesetzte Base wird in Methylenchlorid aufgenommen, worauf die Methylenchloridlösung über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft wird. Als Rückstand verbleibt (–)-1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin in Form eines farblosen Öls, $[\alpha]_D = -35,9^\circ$ (c = 1, Methanol). Das Hydrochlorid dieser Verbindung erhält man in Form farbloser Kristalle vom Smp. 156–157°, $[\alpha]_D = -32^\circ$ (c = 1, Methanol).

Das nach Abtrennen des (+)-Di-toluoyl-D-tartrats erhaltene Filtrat wird eingedampft, worauf man den Rückstand mit einem Überschuss von 3N Natronlauge versetzt, die freigesetzte Base in Methylenchlorid aufnimmt und die Methylenchloridlösung eindampft. Der Rückstand wird in 200 ml abs. Äthanol gelöst, worauf man eine Lösung von 32,7 g (–)-Di-O,O'-p-toluoyl-L-weinsäure in 250 ml Ätha-

nol zugibt, eindampft, den Rückstand mit einem Gemisch von Äthanol und Benzol versetzt und wiederum eindampft. Der erhaltene Rückstand wird in 150 ml Äthanol gelöst, und die Lösung wird über Nacht stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit Essigester gewaschen. Man erhält (+)-[1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin] 2,3-di-O-p-toluoyl-L-tartrat (1:1) vom Smp. 138°, $[\alpha]_D = 73,2^\circ$ ($c = 1$, Methanol). Das wie oben beschrieben daraus freigesetzte (+)-1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin stellt ein farbloses Öl dar, $[\alpha]_D = +36,4^\circ$ ($c = 1$, Methanol). Das Hydrochlorid dieser Verbindung zeigt einen Smp. von 156–157° (aus Äthanol/Äther), $[\alpha]_D = +31,6^\circ$ ($c = 1$, Methanol).

Beispiel 11

200 g 1-(m-Methoxyphenyl)-2-oxocyclohexanessigsäure-äthylester werden in 2000 ml Äthanol gelöst und nach Versetzen mit 20 g Platinoxid bei 50° und 50 bar mit Wasserstoff reduziert. Nach Abtrennen des Katalysators wird das Lösungsmittel abdestilliert. Erhalten wird 2-Hydroxy-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanessigsäure-äthylester in Form eines hellgelben Öls.

In einem 3-Liter-Rundkolben mit Thermometer, Rührer und Tropftrichter werden 195 g 2-Hydroxy-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanessigsäure-äthylester in 1800 ml Methylenchlorid (über Molekularsieb, getrocknet) gelöst, mit 93,8 g Triäthylamin (0,93 Mol) versetzt und das Reaktionsgemisch mit einem Eis-Methanolgemisch auf 0° abgekühlt. Unter Rühren wird bei dieser Temperatur innerhalb von ca. 30 Minuten eine Lösung von 78 g Methansulfochlorid in 400 ml Methylenchlorid so langsam zugegeben, dass die Temperatur 0° nicht übersteigt. Anschliessend wird während einer Stunde bei Raumtemperatur weitergerührt, worauf das Reaktionsgemisch auf 2000 ml Eiswasser gegossen und die wässrige Phase mit 500 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt wird. Die organische Phase wird zweimal mit je 250 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert. Erhalten wird 1-(m-Methoxyphenyl)-2-[(methylsulfonyl)oxy]cyclohexanessigsäure-äthylester in Form eines schwach gelben Öls.

In einem 2½-Liter-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer und Rückflusskühler werden 100 g 1-(m-Methoxyphenyl)-2-[(methylsulfonyl)oxy]cyclohexanessigsäure-äthylester in 1000 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid gelöst, die Lösung mit 290 g Kaliumacetat (geschmolzen und im Exsikkator aufbewahrt) versetzt und das Gemisch unter Stickstoffatmosphäre während 16 Stunden bei 100° gerührt.

Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf 5 l Eiswasser gegossen und zweimal mit je 1 l Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird dreimal mit je 500 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert. Erhalten wird ein gelbes Öl, das gemäss Gaschromatogramm aus 1-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-essigsäure-äthylester und Octahydro-3a-(m-methoxyphenyl)benzofuran-2-on besteht und in 375 ml Äthanol gelöst wird, worauf man eine Lösung von 15,5 g Kaliumhydroxid in 155 ml Wasser zugibt und während 16 Stunden bei Raumtemperatur rührt. Nach Zugabe von 100 ml 3N Salzsäure wird das Lösungsmittel am Wasserstrahlvakuum zum grössten Teil abdestilliert. Der Rückstand wird mit 200 ml Eiswasser und 100 ml 3N Natronlauge versetzt und der Neutralteil in 2mal 500 ml Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, worauf die vereinigten wässrigen Phasen durch Zugabe von 3N Salzsäure kongosauer gestellt werden. Die ausgefallene 1-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-essigsäure wird in 2mal 1000 ml Äther aufgenommen, wor-

auf die ätherische Lösung zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet wird. Das Lösungsmittel wird am Wasserstrahlvakuum abdestilliert, und man erhält ein gelbes Öl, das nach Versetzen mit 50 ml Isopropyläther kristallisiert. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und bei 30° getrocknet. Die kristalline 1-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-essigsäure zeigt einen Smp. von 59–61°.

38 g 1-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-essigsäure werden in 500 ml Methylenchlorid (über Molekularsieb getrocknet) gelöst. Nach Versetzen mit 0,2 ml abs. Dimethylformamid werden bei 20° unter Rühren und Eiskühlung innerhalb von ca. 30 Minuten 39,5 ml Oxalylchlorid zugegeben. Anschliessend rührt man eine Stunde bei Raumtemperatur. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels werden zweimal je 250 ml Toluol zugegeben, worauf man das Lösungsmittel am Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Das rohe 1-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-essigsäurechlorid wird in einem 1-Liter-Kolben mit Thermometer, Claisenauflauf und Ammoniakkühler in 400 ml abs. Äther gelöst. Nach Abkühlen auf –10° (Trockeneis Aceton) werden 100 ml Dimethylamin, das in einen Kolben mit Claisenauflauf und Ammoniakkühler kondensiert wurde, in den die obige Ätherlösung von 1-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-essigsäurechlorid enthaltenden Kolben destilliert. Das Reaktionsgemisch wird während einer Stunde bei –10° und über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt, worauf man 200 ml Eiswasser zugibt und ausschüttelt. Die ätherische Lösung wird nacheinander mit 100 ml Wasser, 100 ml 1N Salzsäure, 100 ml Wasser, 100 ml 1N Natronlauge und zweimal je 100 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält rohes 1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-acetamid.

In einem 1½-Liter-Sulfierkolben mit Rückflusskühler, Thermometer, Rührer und Tropftrichter werden unter Stickstoffatmosphäre 10,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml abs. Tetrahydrofuran vorgelegt und unter Rühren innerhalb etwa einer Stunde eine Lösung von 42 g 1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-acetamid in 450 ml abs. Tetrahydrofuran so zugegeben, dass die Temperatur 30° nicht übersteigt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei einer Ölbadtemperatur 90° weitergerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und tropfenweise mit 50 ml Äthanol und anschliessend mit einem Gemisch von Tetrahydrofuran und Wasser (1:1) versetzt, bis eine weitere Zugabe dieses Gemisches zu keiner exothermen Reaktion mehr führt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit 50 g Kaliumcarbonat versetzt, worauf der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit Methylenchlorid nachgewaschen wird. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird das erhaltene braune Öl mit 200 ml 1N Salzsäure versetzt und 2mal mit je 500 ml Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird einmal mit 100 ml Wasser gewaschen. Die wässrigen Phasen werden vereinigt und unter Eiskühlung durch Zugabe von konz. Ammoniumhydroxidlösung alkalisch gestellt. Die ausgefallene Base wird in 2mal je 500 ml Äther aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit je 50 ml Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, worauf das Lösungsmittel abdestilliert wird. Das erhaltene Öl wird an 400 g Aluminiumoxid (neutral) chromatographiert. Mit 2500 ml Toluol eluiert man rac.-1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin in Form eines farblosen Öls, das in 200 ml Äthanol gelöst und mit einem Überschuss an äthanolischer Salzsäure versetzt wird. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand zweimal mit einem Gemisch von 100 ml Äthanol und 100 ml Toluol versetzt, worauf das Lösungsmittel am Wasserstrahlvakuum abdestilliert wird. Die erhaltenen Kristalle werden in einem

Gemisch von Essigester und Äthanol (20:1) bei Siedehitze gelöst. Nach 6stündigem Stehenlassen werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Man erhält rac.-1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin-Hydrochlorid in Form farbloser Kristalle vom Smp. 161–162°.

Beispiel 12

4,6 g Hexahydro-3a-(m-methoxyphenyl)-1-methylindolin werden in 100 ml Aceton gelöst und mit 10 ml Methyljodid versetzt. Das Gemisch wird während 10 Stunden am Rückfluss gekocht, worauf das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert wird. Das erhaltene Hexahydro-3a-(m-methoxyphenyl)-1,1-dimethylindoliniumjodid schmilzt bei 195–196°.

1 g Hexahydro-3a-(m-methoxyphenyl)-1,1-dimethylindoliniumjodid werden in 40 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird auf eine Säule mit 50 g Amberlite IRA 400 (mit Natronlauge vorbehandelt; bis zur neutralen Reaktion mit destilliertem Wasser gewaschen) aufgetragen, worauf mit 500 ml destilliertem Wasser eluiert wird. Nach Abdestillieren des Wassers wird das als Rückstand verbleibende Hexahydro-3a-(m-methoxyphenyl)-1,1-dimethylindoliniumhydroxid am Hochvakuum in einer Destillationsapparatur auf 170° erhitzt, wobei ein Öl überdestilliert. Dieses Öl enthält neben rac.-1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin noch eine relativ geringe Menge Hexahydro-3a-(m-methoxyphenyl)-1-methylindolin.

Beispiel 13

30 g Amberlite IRA 400 werden in 100 ml Wasser aufgeschlämmt und mit einer Lösung von 10 g Natriumfluorid in 100 ml Wasser versetzt. Nach 1stündigem Rühren wird der Ionenaustauscher abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf eine Chromatographiesäule gebracht, worauf mit Wasser gewaschen wird, bis keine Fluoridionen mehr nachgewiesen werden können. Eine Lösung von 1 g Hexahydro-3a-(m-methoxyphenyl)-1,1-dimethylindoliniumjodid in 50 ml Wasser wird auf die Säule aufgetragen, worauf mit 500 ml Wasser eluiert wird.

Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels versetzt man das als Rückstand verbleibende Hexahydro-3a-(m-methoxyphenyl)-1,1-dimethylindoliniumfluorid 5mal mit ei-

nem Alkohol-Benzolgemisch (1:1, je 50 ml) und destilliert das Lösungsmittel jeweils wieder ab. Anschliessend wird der Rückstand im Hochvakuum bei 40° getrocknet, in 10 ml t-Butanol gelöst, mit 1,46 ml einer 1,935N Na-t-amylat-lösung in Toluol versetzt und während einer Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Wasser versetzt und das Produkt in Äther aufgenommen. Das erhaltene Öl enthält gemäss Gaschromatogramm 75% 1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin.

Beispiel 14

Zunächst verfährt man wie im ersten Absatz von Beispiel 13 beschrieben. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels löst man das als Rückstand verbleibende Hexahydro-3a-(m-methoxyphenyl)-1,1-dimethylindoliniumfluorid in 10 ml Acetonitril und erhitzt während einer Stunde am Rückfluss. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Wasser versetzt, worauf die erhaltene Base in Äther aufgenommen und im Hochvakuum bei 150° destilliert wird. Das erhaltene Öl enthält gemäss dem Gaschromatogramm 86% 1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin.

Beispiel A

Hartgelatine-Kapsel:

a) Zusammensetzung:

1-(m-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-2-cyclohexen-1-äthylamin-Hydrochlorid (Wirkstoff)	100,0 mg
Milchzucker krist.	102,0 mg
Maisstärke weiss	45,0 mg
Talk	10,4 mg
Magnesiumstearat	2,6 mg
	260,0 mg

b) Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit Maisstärke, Talk und Magnesiumstearat gemischt. Das Gemisch wird gesiebt, mit Milchzucker versetzt, gemischt und nochmals gesiebt. Die Pulvermischung wird in Kapseln geeigneter Grösse abgefüllt.