



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 C 97/10
C 07 D 333/22
A 61 K 31/165



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

PATENTSCHRIFT A5

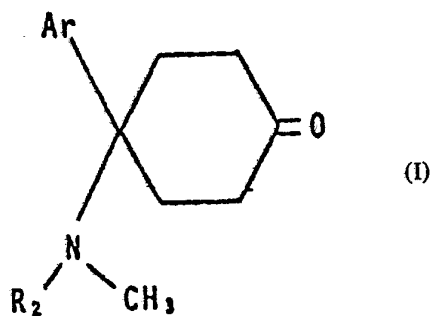
(11)

638 775

| | |
|--|---|
| <p>(21) Gesuchsnummer: 5788/81</p> <p>(62) Teilgesuch von: 6817/77</p> <p>(22) Anmeldungsdatum: 02.06.1977</p> <p>(30) Priorität(en): 03.06.1976 US 692589</p> <p>(24) Patent erteilt: 14.10.1983</p> <p>(45) Patentschrift veröffentlicht: 14.10.1983</p> | <p>(73) Inhaber: The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)</p> <p>(72) Erfinder: Daniel Lednicer, Evansville/IN (US)</p> <p>(74) Vertreter: E. Blum & Co., Zürich</p> |
|--|---|

(54) Verfahren zur Herstellung neuer 4-Amino-4-arylcyclohexanonverbindungen.

(57) Es werden neue Verbindungen der Formel

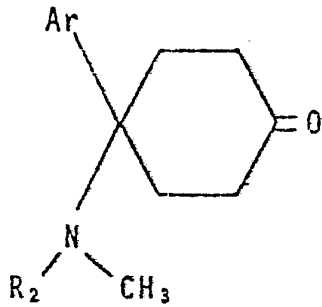


Die neuen Verbindungen können als Narkotikaantagonisten sowie als Analgetika verwendet werden.

worin die Substituenten im Patentanspruch definiert sind, hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man ein entsprechendes 4-Aryl-4-carboxy-cyclohexanon-ketal mit jeweils mindestens einem Äquivalent einer organischen Base und Diphenylphosphonazid zum entsprechenden Isocyanat umsetzt. Dieses wird dann zur Methylaminoverbindung reduziert, die man dann mit einem den Rest R'CO - abgebenden Säurederivat umsetzt. Schliesslich wird das Reaktionsprodukt reduziert und man spaltet den Ketalrest durch saure Hydrolyse ab.

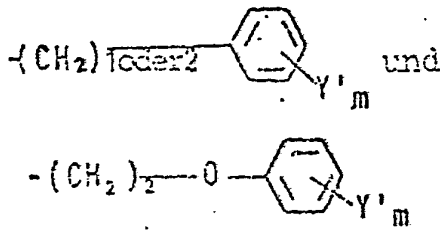
PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel:



worin bedeuten:

R₂ einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, einen β-Hydroxyethylrest oder einen Rest der Formeln:

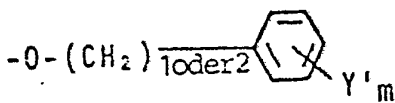


worin m = 0, 1 oder 2 ist und

Ar einen Thiophenrest oder einen Rest der Formel:

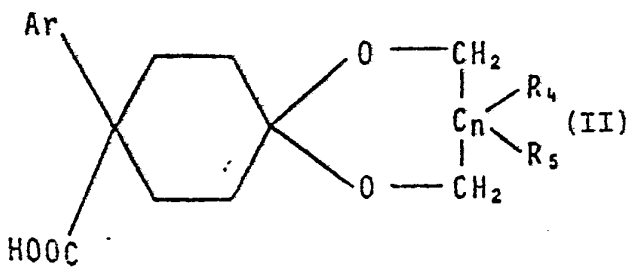


worin Y für ein Halogenatom, einen Rest der Formel -CF₃, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkoxyrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Alkylthioest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel:



worin Y' ein Halogenatom, einen Rest der Formel -CF₃, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, steht, sowie von Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel:

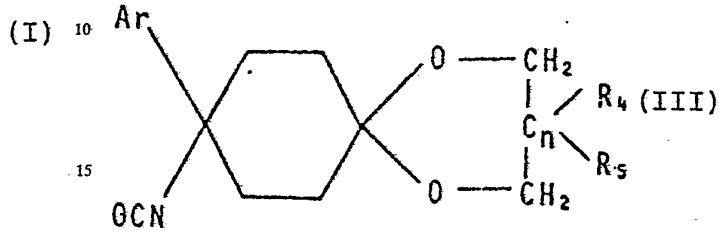


worin Ar die angegebene Bedeutung besitzt und worin ferner bedeuten:

n = 0 oder 1;

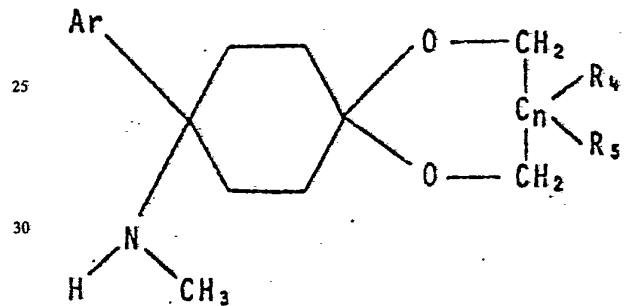
R₄ ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest und

R₅ ein Wasserstoffatom, einen Phenylrest oder einen Methylrest, mit jeweils mindestens einem Äquivalent einer organischen Base und von Diphenylphosphonazid in einem aprotischen Lösungsmittel zu einer Verbindung der Formel:



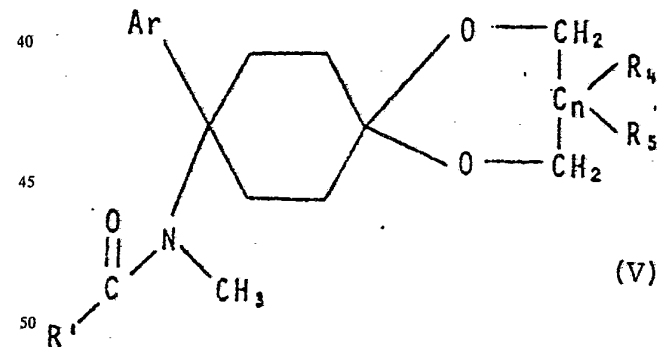
umsetzt,

b) die erhaltene Verbindung zu einer Verbindung der Formel:



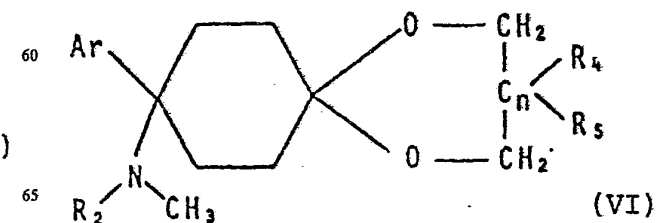
reduziert,

c) die reduzierte Verbindung mit einem Säurechlorid oder -anhydrid zu einer Verbindung der Formel:



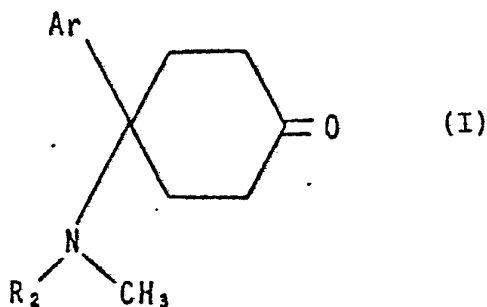
worin R' für einen Rest der Säure minus 1 Kohlenstoffatom steht, umsetzt,

d) die erhaltene Verbindung zu einer Verbindung der Formel:



reduziert und

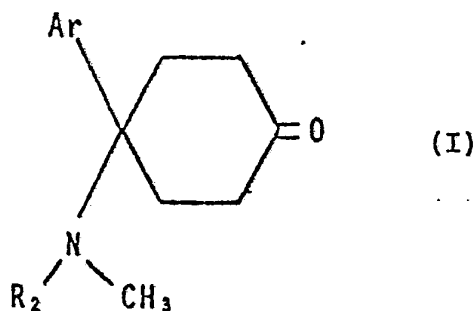
e) die durch Reduktion erhaltene Verbindung durch saure Hydrolyse zu einer Verbindung der Formel:



hydrolysiert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

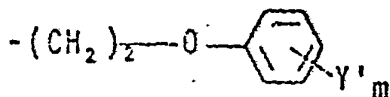
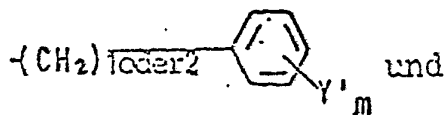
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 4-Amino-4-arylcyclohexanonverbindungen, die eine analgetische Wirksamkeit aufweisen.

Die neuen, erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen weisen die folgenden Formeln auf:



worin bedeuten:

R_2 einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, einen β -Hydroxyethylrest oder einen Rest der Formeln:



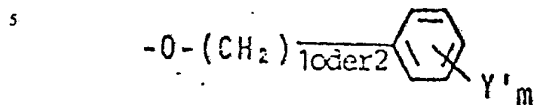
worin $m = 0, 1$ oder 2 ist und

Ar einen Thiophenrest oder einen Rest der Formel:



worin Y für ein Halogenatom, einen Rest der Formel $-CF_3$, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkoxy-

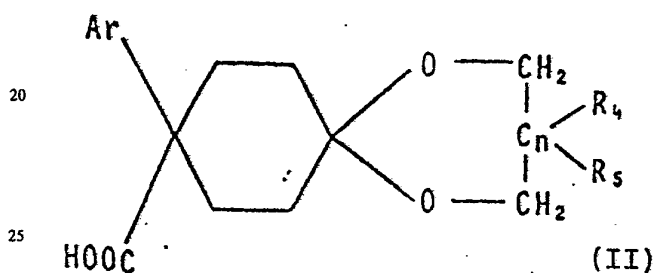
rest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Alkylthioest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel:



worin Y' ein Halogenatom, einen Rest der Formel $-CF_3$, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, steht.

Das erfindungsgemässe Verfahren zu ihrer Herstellung ist dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel:

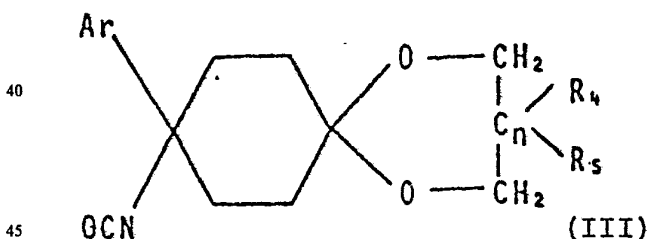


worin Ar die angegebene Bedeutung besitzt und worin ferner bedeuten:

$n = 0$ oder 1 ;

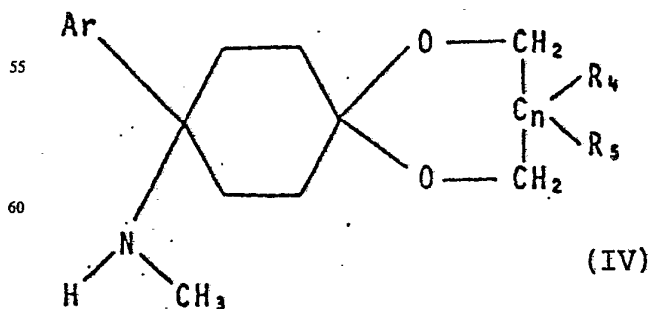
R_4 ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest und

R_5 ein Wasserstoffatom, einen Phenylrest oder einen Methylrest, mit jeweils mindestens einem Äquivalent einer organischen Base und von Diphenylphosphonazid in einem aprotischen Lösungsmittel zu einer Verbindung der Formel:



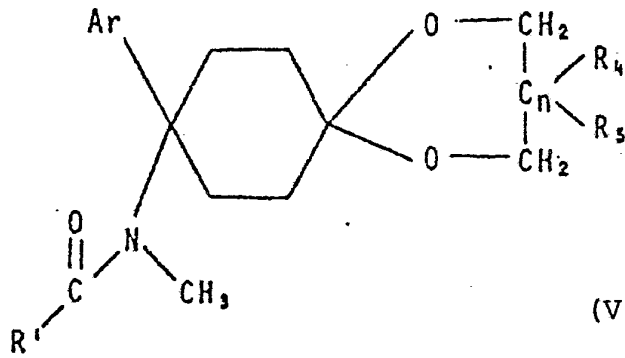
umsetzt,

b) die erhaltene Verbindung zu einer Verbindung der Formel:



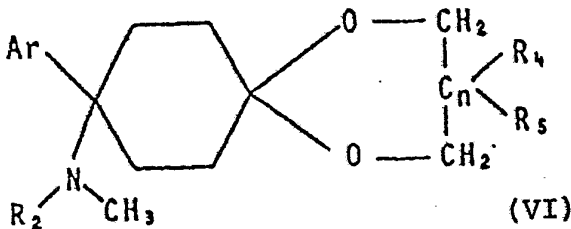
reduziert,

c) die reduzierte Verbindung mit einem Säurechlorid oder -anhydrid zu einer Verbindung der Formel:



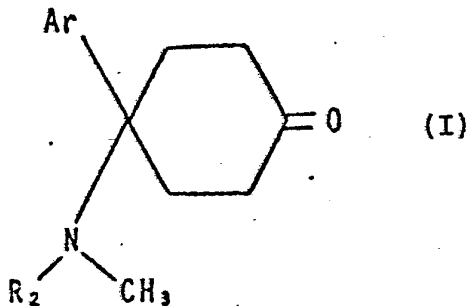
worin R' für einen Rest der Säure minus 1 Kohlenstoffatom steht, umsetzt,

d) die erhaltene Verbindung zu einer Verbindung der Formel:



reduziert und

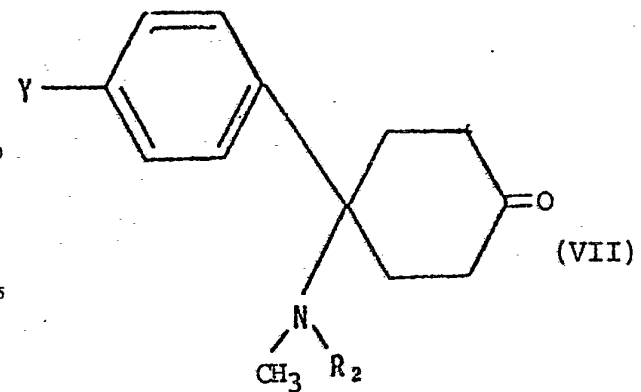
e) die durch Reduktion erhaltene Verbindung durch saure Hydrolyse zu einer Verbindung der Formel:



hydrolysiert. Erhaltene Verbindungen können in die entsprechenden Säureadditionssalze überführt werden.

Neben einer analgetischen Wirkung besitzen die neuen Verbindungen der Formel I auch eine hervorragende Antagonismuswirkung. Sie eignen sich somit voraussichtlich zur antagonistischen Bekämpfung der toxischen Wirkung von Morphin, Meperidin und Codein durch Inhibierung von durch diese und andere starke Analgetika verursachten kardiovaskulären und respiratorischen Depressionen und Verhaltensdepressionen. Ferner besitzen sie die zusätzliche günstige Eigenschaft, wenn überhaupt, zu höchst geringfügiger Abhängigkeit zu führen. Letztere Eigenschaft ist nach den von E. L. Way und Mitarbeitern in «J. Pharmacol. Exp. Ther.», 167, 1 (1969), J. K. Sealens und Mitarbeitern in «Arch. Int. Pharmacodyn.», 190, 213 (1971) und S. E. Smits in «Res. Commun. in Chem. Path. and Pharmac.», 10, 651 (1975) beschriebenen Verfahren ermittelt.

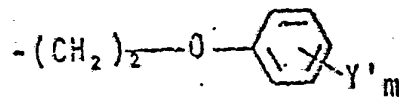
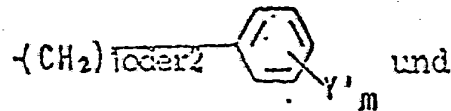
Eine aufgrund ihrer analgetischen Aktivität bevorzugte Klasse neuer Verbindungen lässt sich durch folgende Formel wiedergeben:



In der Formel bedeuten:

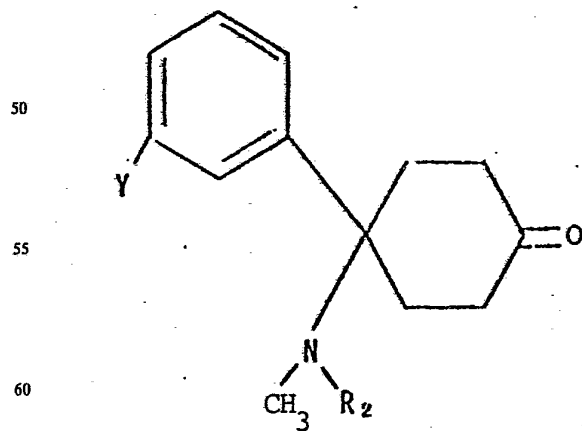
Y ein Halogenatom, einen Rest der Formel $-\text{CF}_3$, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

R₂ einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, einen β -Hydroxyethylrest oder einen Rest der Formeln:



Unter die Formel VII fallen auch die entsprechenden Säureadditionssalze.

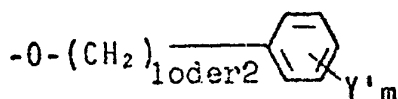
Eine besonders bevorzugte Klasse von Verbindungen, die sowohl analgetische Aktivität entfalten als auch nur eine niedrigere bis mässige physische Abhängigkeit hervorrufen bzw. Suchtgefahr bedingen, lässt sich durch folgende Formel wiedergeben:



In der Formel bedeuten:

R₂ einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Cycloalkylalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil

Y einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel:



worin Y¹ für einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und m = 0, 1 oder 2 ist.

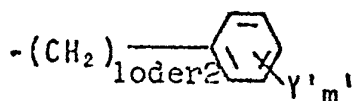
Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung neuer und brauchbarer Analgetika zur Verfügung zu stellen, die an Mensch und Tier, z. B. Katzen, Hunde, Kühe, Pferde und dergleichen, zur Linderung und Bekämpfung von Schmerzzuständen als geeignete Arzneimittel verabreicht werden können.

Wie bereits erwähnt, stellen die durch die Formel I (unter Berücksichtigung der verschiedenen variablen Reste) wieder-
 15 gegebenenen neuen 4-Amino-4-arylcyclohexanone und deren Säureadditionssalze wirksame Analgetika dar. Es hat sich gezeigt, dass diese Verbindungen irgendwie die Nervenübertragung oder die kortikale Wahrnehmung eines normalerweise schmerzhaften An- oder Eingriffs an bzw. in den menschlichen oder tierischen Körper stören. Im grossen und ganzen hat sich diese Störwirkung als physiologisch erwiesen. Es wurde jedoch keine grössere Störung anderer physiologischer Aktivitäten des Körpers beobachtet. Die neuen Verbindungen lassen sich folglich zur Behandlung und Linderung von Schmerzzuständen bei Tier und Mensch ungeachtet ihres Ursprungs zum Einsatz bringen.

Bestimmte neue Verbindungen stellen extrem starke und geeignete Analgetika dar. Zahlreiche Verbindungen sind in ihrer Wirksamkeit dem bekannten Analgetikum Meperidin (N-Methyl-4-phenyl-4-carbäthoxypiperidin) vergleichbar oder überlegen und werden folglich als reine Analgetika bevorzugt. Bevorzugte derartige Verbindungen sind:

4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexan-1-on,
 4-(p-Fluorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexan-1-on,
 4-(p-Bromphenyl)-4-dimethylaminocyclohexan-1-on,
 4-Dimethylamino-4-(p-tolyl)-cyclohexan-1-on,
 4-(p-Anisyl)-4-dimethylaminocyclohexan-1-on.

Der variable Substituent Y am Phenylring in 4-Stellung kann beispielsweise für ein Halogenatom, einen Rest der Formel -CF₃, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel:



der angegebenen Definition stehen.

Spezielle Beispiele für die allgemein angegebenen Elementatome und organischen Reste sind Chlor-, Brom-, Jod- und Fluoratome sowie Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy- oder Trifluormethylreste.

Der basische Aminostickstoff erlaubt es, dass die neuen Verbindungen der Formel I auch in ihre Säureadditionssalze überführt werden können. Zur Herstellung dieser Säureadditionssalze werden gewöhnlich lediglich die freien Basen mit einer gewünschten Säure, vorzugsweise in Gegenwart eines gegenüber der basischen Verbindung, der Säure und dem zu bildenden Säureadditionssalz praktisch inerten organischen Lösungsmittels, reagieren gelassen. Vorzugsweise arbeitet man hierbei unter wasserfreien Bedingungen. Das Salz fällt in der Regel aus einem geeigneten organischen Lösungsmittel aus, oder es kann durch Verdampfen des Lösungsmittels bis zum Eintreten der Kristallisation und anschliessendes Abfiltrieren des Verdampfungsrückstands gewonnen werden.

Als physiologische Analgetika geeignete Säureadditionssalze müssen zwangsläufig gegenüber dem zu behandelnden Menschen und Tier nichttoxisch sein. Folglich ist das Anion solcher Säureadditionssalze als für das damit behandelte
 5 Tier oder den damit behandelten Menschen bei der verabreichten therapeutischen Dosis relativ unschädlich zu definieren. Die wohltuende bzw. günstige Wirkung des jeweiligen Analgetikums wird durch einem von Hause aus toxischen Anion zuzuschreibende Nebenwirkungen nicht beeinträchtigt.

Geeignete Säureadditionssalze sind die aus geeigneten Mineralsäuren, z. B. Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, oder organischen Säuren, z. B. Essig-, Propion-, Butter-, Zitronen-, Milch-, Benzoe-, Palmitin-, Bernstein- oder Glukonsäure, 2,3,4,5-Tetrahydroxyhexandicarbonsäure, Weinsäure, Pamoasäure, Salicylsäure, Cyclohexylsulfamsäure und p-Toluolsulfonsäure, hergestellten Säureadditionssalze. Gelegentlich werden die betreffenden Verbindungen oder
 20 ihre Säureadditionssalze in ihrem kristallinen Zustand als Solvate, d. h. mit einer definierten Menge Lösungsmittel, beispielsweise Wasser, Äthylacetat und dergleichen, das physikalisch assoziiert ist, isoliert und sind somit ohne effektive Änderung der chemischen Einheit per se entfernbare.

Beim erfindungsgemässen Verfahren erhält man die disubstituierte Aminoform einer Verbindung der Formel I, indem man einen Rest R₂ der angegebenen Definition an den bereits beschriebenen Methylaminorest durch Acylierung addiert.

Bevorzugte Acylierungsmittel sind beispielsweise Cyclopropancarbonylchlorid, Butyrylchlorid und dergleichen, sowie die Anhydride einbasischer Carbonsäuren, z. B. Essigsäureanhydrid und dergleichen.

Die erfindungsgemässe Reduktion des aus einer Acylierung herrührenden Amidrests lässt sich beispielsweise mittels
 35 Diboran oder Lithiumaluminiumhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel durchführen.

Der Ketalteil kann durch langdauernde Einwirkung einer wässrigen Mineralsäure, z. B. Salzsäure, in Gegenwart
 40 von Methanol als Lösungsmittel entfernt werden. Unter «langdauernder Einwirkung» ist eine Dauer von ca. 48 h zu verstehen.

Bei der Herstellung einer Zwischenverbindung mit einem unsubstituierten Stickstoffatom lässt sich dies bewerkstel-
 45 ligen, indem man das 4-Isocyanatozwischenprodukt mit einem Alkalimetallhydroxid, insbesondere Natriumhydroxid, in Gegenwart von Äthylenglykol auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann eine kurzzeitige Säurebehandlung nachschaltet. Wenn man als Lösungsmedium ein niedriger siedendes Lösungsmittel, z. B. Methanol, verwendet, erhält
 50 man anstelle des primärenamins einen dimeren Harnstoff.

Beispiel 1

Herstellung von 4-(m-Benzoyloxyphenyl)-4-(methyl-n-butylamino)-cyclohexanon, Äthylenketal

Teil A: 4-Cyano-4-(m-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1-on:
 Eine eiskalte Lösung von 10,0 g (0,044 Mol) 4-Cyano-4-(m-anisyl)-cyclohexan-1-on in 125 ml Methylenchlorid wird
 60 tropfenweise mit 13 ml Bortribromid versetzt, worauf das Ganze 4 h lang gerührt wird. Nun wird das kalte Gemisch auf Eis gegossen und mit 50 ml Chloroform verdünnt. Die sich hierbei bildende organische Schicht wird mit Wasser, wässrigem Natriumbicarbonat und Salzlake gewaschen und
 65 dann zur Trockene eingedampft. Der hierbei angefallene feste Rückstand wird aus Aceton/Skellysolve B umkristallisiert, wobei 7,60 g 4-Cyano-4-(m-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1-on eines Fp von 130° bis 133 °C erhalten werden.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{13}H_{13}NO_2$ ergibt folgende Werte:

Berechnet: C 72,54 H 6,09 N 6,51
Gefunden: C 72,50 H 6,14 N 6,35

Teil B: 4-Cyano-4-(m-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1-on, Äthylenketal

Eine Mischung aus 8,80 g (0,041 Mol) 4-Cyano-4-(m-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1-on, 2,50 ml Äthylenglykol und 0,26 g p-Toluolsulfonsäure in 170 ml Benzol wird unter einer Dean-Stark-Falle 4 h lang auf Rückflusstemperatur erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen und zur Trockene eingedampft. Der hierbei erhaltene feste Verdampfungsrückstand wird aus Methylenchlorid /Skellysolve B umkristallisiert, wobei 9,85 g 4-Cyano-4-(m-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1-on, Äthylenketal eines Fp von 109° bis 110,5° C erhalten werden.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{15}H_{17}NO_3$ ergibt folgende Werte:

Berechnet: C 69,48 H 6,61 N 5,32
Gefunden: C 69,23 H 6,69 N 5,32

Teil C: 4-Cyano-4-(m-benzyloxyphenyl)-cyclohexan-1-on, Äthylenketal

Eine Lösung von 9,85 g 4-Cyano-4-(m-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1-on, Äthylenketal (hergestellt gemäss Teil B) in 40 ml Dimethylformamid und 80 ml Benzol wird mit 1,85 g einer 50%igen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl versetzt, worauf das Reaktionsgemisch 15 min lang bei Raumtemperatur und danach 1 h lang bei Rückflusstemperatur gerührt wird. Nun werden 6,53 g Benzylchlorid zugesetzt, worauf das Reaktionsgemisch erneut 4 h lang erhitzt und schliesslich abkühlen gelassen wird. Nun wird das Reaktionsgemisch nach und nach mit Wasser und dann mit Salzlake gewaschen und schliesslich zur Trockene eingedampft. Der hierbei angefallene feste Verdampfungsrückstand wird aus Äther/Petroläther umkristallisiert, wobei 11,70 g 4-Cyano-4-(m-benzyloxyphenyl)-cyclohexan-1-on, Äthylenketal eines Fp von 67° bis 69° C erhalten werden.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{22}H_{23}NO_3$ ergibt folgende Werte:

Berechnet: C 75,62 H 6,63 N 4,01
Gefunden: C 75,34 H 6,66 N 4,01

Teil D: 4-(m-Benzyloxyphenyl)-cyclohexan-1-on-4-carbonsäure, Äthylenketal

Eine Mischung aus 7,00 g (0,020 Mol) 4-Cyano-4-(m-benzyloxyphenyl)-cyclohexan-1-on, Äthylenketal (hergestellt gemäss Teil C) und 1,20 g Natriumhydroxid in 50 ml Äthylenglykol wird 17 h lang auf Rückflusstemperatur erhitzt. Danach wird die Reaktionslösung abkühlen gelassen, mit 300 ml Wasser verdünnt und mit 100 ml Äther überschichtet. Die wässrige Schicht wird mit 5 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert, worauf die organische Schicht abgetrennt wird. Danach wird die wässrige Schicht mit jeweils 100 ml Äther bzw. Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht und die Extrakte werden miteinander vereinigt, mit Wasser und Salzlake gewaschen und dann zur Trockene eingedampft. Hierbei erhält man 7,22 g 4-(m-Benzyloxyphenyl)-cyclohexan-1-on-4-carbonsäure, Äthylenketal eines Fp von 108° bis 110,5° C. Eine geringe Probe wird aus Äther umkristallisiert, wobei man eine analysenreine Probe eines Fp von 118,5° bis 120,5° C erhält.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{22}H_{24}O_5$ ergibt folgende Werte:

Berechnet: C 71,72 H 6,57
Gefunden: C 71,80 H 6,89

Teil E: 4-(m-Benzyloxyphenyl)-4-(methylamino)-cyclohexan-1-on, Äthylenketal

Eine Mischung aus 7,22 g (0,020 Mol) 4-(m-Benzyloxyphenyl)-cyclohexan-1-on-4-carbonsäure, Äthylenketal (hergestellt gemäss Teil D), 5,52 g Diphenylphosphorylazid und 2,8 ml Triäthylamin in 50 ml Anisol wird 2 h lang in einem Ölbad auf eine Temperatur von 90° C erhitzt, worauf der Hauptteil des Lösungsmittels im Vakuum entfernt wird. Der Rest wird auf 600-ml-Silikagel chromatographiert. Das Eluieren der Säule erfolgt mit 2% Äthylacetat enthaltendem Methylenchlorid. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen (durch Dünnschichtchromatographie ermittelt) werden miteinander vereinigt, wobei man 4,97 g des Isocyanatzwischenprodukts als Öl erhält.

Eine Lösung des erhaltenen Isocyanatprodukts (Öl) in 80 ml Tetrahydrofuran wird in eine Suspension von 0,78 g Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml Tetrahydrofuran eingetragen, worauf das Ganze 6 h lang auf Rückflusstemperatur erhitzt wird. Nach dem Abkühlen in einem Eisbad wird das Reaktionsgemisch mit 0,7 ml Wasser 0,7 ml 15%iger Natriumhydroxidlösung und 2,4 ml Wasser versetzt. Das sich hierbei bildende anorganische Gel wird abfiltriert, worauf das Filtrat zur Trockene eingedampft wird. Der hierbei angefallene feste Rückstand wird aus Petroläther umkristallisiert, wobei man 3,31 g 4-(m-Benzyloxyphenyl)-4-(methylamino)-cyclohexan-1-on, Äthylenketal eines Fp von 64° bis 66° C erhält.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{22}H_{27}NO_3$ ergibt folgende Werte:

Berechnet: C 74,75 H 7,70 N 3,96
Gefunden: C 75,03 H 7,53 N 3,93

Teil F: 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-benzyloxyphenyl)-cyclohexan-1-on, Äthylenketal

Eine eiskalte Lösung von 3,31 g (9,4 mMole) 4-Methylamino-4-(m-benzyloxyphenyl)-cyclohexan-1-on, Äthylenketal (hergestellt gemäss Teil E) und 1,30 ml Triäthylamin in 40 ml Tetrahydrofuran wird tropfenweise mit 1,0 g (1,10 ml) Butyrylchlorid versetzt. Nach 6stündigem Stehen in der Kälte wird der Hauptteil des Lösungsmittels im Vakuum entfernt. Das hierbei erhaltene Konzentrat wird mit Eiswasser und Äther verdünnt, worauf die organische Schicht abgetrennt und mit Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Salzlake gewaschen wird. Nach dem Eindampfen der Lösung zur Trockene erhält man das Amid als gummiartige Masse. Das IR-Spektrum der gummiartigen Masse stimmt mit der angenommenen Struktur überein (Absorption bei 1660 cm^{-1}). Eine Lösung des Rohamids in 80 ml Tetrahydrofuran wird in eine Suspension von 0,50 g Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml Tetrahydrofuran eingetragen, worauf das Ganze 6 h lang auf Rückflusstemperatur erhitzt wird. Nach dem Abkühlen in Eis wird die Lösung mit 0,50 ml Wasser, 0,50 ml 15%iger Natriumhydroxidlösung und 1,5 ml Wasser behandelt. Das hierbei gebildete anorganische Gel wird abfiltriert, worauf das Filtrat zur Trockene eingedampft wird. Hierbei erhält man 3,50 g 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-benzyloxyphenyl)-cyclohexan-1-on, Äthylenketal als amorphe gummiartige Masse, die auf einem Dünnschichtchromatogramm nur einen einzigen Fleck liefert.

Beispiel 2

Teil A:

Unter Verwendung von Acetylchlorid, 2,2-Dimethylpropionylchlorid, Cyclohexancarboxylchlorid, Cyclopentancarboxylchlorid bzw. 2-Cyclopentylacetylchlorid erhält man:
4-(m-Benzyloxyphenyl)-4-(äthylmethylamino)-cyclohexanon, Äthylenketal,

4-(m-Benzoyloxyphenyl)-4-(pivalylmethylamino)-cyclohexanon, Äthylketal,
 4-(m-Benzoyloxyphenyl)-4-(N-cyclohexylmethyl)-N-methylamino)-cyclohexanon, Äthylketal und
 4-(m-Benzoyloxyphenyl)-4-(N-cyclopentylmethyl)-N-methylamino)-cyclohexanon, Äthylketal.

Beispiel 3

Herstellung der Verbindung 4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon:

Eine Reaktionslösung aus 4,52 g (0,0136 Mol) 4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylketalhydrochlorid, 22,5 ml 2,5n-Salzsäure und 45 ml Methanol wird 48 h lang bei einer Temperatur von 25 °C stehengelassen. Danach wird das Methanolmedium durch Abdampfen unter vermindertem Druck praktisch vollständig entfernt, wobei man ein Konzentrat erhält. Dieses wird durch Zusatz von 50%igem wässrigen Natriumhydroxid stark basisch gemacht. Hierbei scheidet sich ein Niederschlag aus, der abfiltriert und in Diäthyläther gewaschen wird. Die erhaltene ätherische Lösung wird zur Entfernung des restlichen Wassers mit Salzlake gewaschen, worauf der Äther unter vermindertem Druck abgedampft wird. Der hierbei erhaltene Verdampfungsrückstand wird aus Diäthyläther umkristallisiert, wobei in 70%iger Ausbeute 2,30 g 4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon eines Fp von 108° bis 111 °C erhalten werden.

Eine Elementaranalyse der Verbindung $C_{14}H_{18}ClNO$ ergibt folgende Werte:

Berechnet: C 66,79 H 7,21 N 5,57
 Gefunden: C 67,10 H 7,36 N 5,42

Beispiel 4

Herstellung der gewünschten Verbindung 4-Dimethylamino-4-(o-tolyl)-cyclohexanon, freie Base und Hydrojodid.

Entsprechend Beispiel 3, jedoch unter Ersatz des 4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylketalhydrochlorids durch 2,0 g (0,0073 Mol) 4-Dimethylamino-4-(o-tolyl)-cyclohexanon, Äthylketalhydrojodid und unter Verwendung von 10 ml der 2,5n-Salzsäure und 20 ml Methanol anstelle der 22,5 ml der 2,5n-Salzsäure und der 45 ml Methanol erhält man als Rückstand die freie Base 4-Dimethylamino-4-(o-tolyl)-cyclohexanon. Dieser Rückstand wird in 50 ml Methylenchlorid gelöst, worauf die erhaltene Lösung mit 10 ml einer 10%igen wässrigen Jodwasserstoffsäure ausgeschüttelt wird. Danach wird die Methylenchloridschicht abgetrennt und durch Eindampfen unter vermindertem Druck von Lösungsmittel befreit. Der hierbei erhaltene Verdampfungsrückstand wird aus einem Gemisch aus Methanol und Diäthyläther umkristallisiert, wobei man in 35,8%iger Ausbeute 0,94 g 4-Dimethylamino-4-(o-tolyl)-cyclohexanonhydrojodid eines Fp-Bereichs von 162° bis 165 °C erhält.

Eine Elementaranalyse der Verbindung $C_{15}H_{22}JNO$ ergibt folgende Werte:

Berechnet: C 50,15 H 6,17 N 3,90
 Gefunden: C 49,86 H 6,37 N 4,00

Die Verbindungen der Formel I besitzen, wie bereits erwähnt, eine analgetische Aktivität und lassen sich zur Behandlung und Linderung von Schmerzzuständen ohne Bewusstseinsverlust verwenden. Die Verbindungen eignen sich zur Behandlung von Kopfschmerzen, Muskelspasmen, Arthritis und Schmerzen des sonstigen Muskelskeletts, z. B. Bursitis, zur Linderung schwacher bis mässiger postoperativer Schmerzen oder Schmerzen nach der Geburt, Dysmenorrhoe und Schmerzen traumatischen Ursprungs. Darüber hinaus können die Verbindungen der Formel I zur Behandlung schwerer Schmerzzustände, beispielsweise zur

Handlung von bei Adenokarzinomen, Amputationen von Gliedern und Verbrennungen dritten Grades über eine grössere Körperfläche bei Menschen und Tieren auftretenden Schmerzen, verabreicht werden.

Weiterhin sind bestimmte Verbindungen der Formel I als Narkotikaantagonisten wirksam. So können sie beispielsweise als Gegenmittel gegen oder zur Verhinderung von übermässigen Depressionen des zentralen Nervensystems und des respiratorischen Zentrums aufgrund einer Verabreichung von Morphin oder sonstigen morphinartigen Drogen, z. B. Hydromorphon, Oxymorphon, Methadon und Meperidin, verabreicht werden. Ferner können sie auch bei 203 Personen Abstinenzsyndrome, beispielsweise Entzugserscheinungen zu diagnostischen Zwecken, hervorrufen.

Die Dosierung von Verbindungen der Formel I zu Analgesiezwecken reicht gewöhnlich von etwa 0,01 bis etwa 7 mg/kg Körpergewicht des Patienten. Die Verbindungen der Formel I werden üblicherweise zur ein- bis viermaligen Verabreichung pro Tag in Dosisseinheiten von 5, 10, 25, 50, 75, 100 und 200 mg angeboten. Bevorzugte Dosisseinheiten reichen von 0,05 bis 4 mg/kg Körpergewicht des Patienten.

Die Verbindungen können oral, parenteral und rektal zur systemischen Wirkung verabreicht werden.

Die Arzneimittel können an Menschen und Tiere in geeigneten Dosierungseinheiten, z. B. Tabletten, Kapseln, Pillen, Pulvern, Granulaten, sterilen parenteralen Lösungen oder Suspensionen und oralen Lösungen oder Suspensionen sowie Öl-in-Wasser-Emulsionen mit jeweils geeigneten Mengen an Verbindungen der Formel I oder ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze verabreicht werden.

Die verschiedenen Arzneimittelformen erhält man z. B. in der später geschilderten Weise, wobei pro Einheitsdosis derselben etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise etwa 2,5 bis 300 mg an wirksamem Bestandteil (der Formel I) vorgesehen ist (sind).

Oral zu verabreichende Arzneimittel liegen entweder in festem oder flüssigem Zustand vor. Feste Verabreichungsformen sind Tabletten, Kapseln, Granulate und Pulvermengen. Arten oral zu verabreichender Tabletten sind beispielsweise gepresste Tabletten, einschliesslich von Kautabletten und Pastillen, zerriebene Tabletten, enterisch überzogene Tabletten, mit Zucker überzogene Tabletten, mit Filmen überzogene Tabletten und Mehrfachpresslinge. Bei den Kapseln handelt es sich entweder um harte oder weiche elastische Gelatine kapseln. Die Granulate und Pulver werden entweder als Brausegranulate oder -pulver oder als nicht-schäumende Granulate oder Pulver angeboten.

Zur Herstellung von Presstabletten geeignete pharmazeutisch akzeptable Substanzen sind beispielsweise Bindemittel, Gleitmittel, Streckmittel, den Zerfall fördernde Mittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, die Fließfähigkeit vermittelnde Mittel und Netzmittel. Bei der Zubereitung zerriebener Tabletten in entweder ausgeformter oder gepresster Form verwendet man Verdünnungs- bzw. Streckmittel und Bindemittel. Enterisch überzogene Tabletten widerstehen infolge ihres enterischen Überzugs der Einwirkung von Magensäure, wobei es erst im alkalischen Darm zu einer Auflösung oder einem Zerfall der Tablette kommt. Mit Zucker überzogene Tabletten sind Presstabletten, auf die in der Regel vier verschiedene Schichten pharmazeutisch akzeptabler Substanzen appliziert sind. Mit Filmen beschichtete oder überzogene Tabletten sind Presstabletten, die mit einem wasserlöslichen Cellulosepolymerisat überzogen sind. Mehrfachpresslinge sind gepresste Tabletten, bei deren Herstellung unter Verwendung der bereits genannten pharmazeutisch akzeptablen Substanzen mehr als ein Presszyklus durchgeführt wurde. In den genannten Verabreichungsformen werden oftmals auch Farbstoffe mitverwendet. Geschmacks-

und Süßungsmittel gelangen bei Presstabletten, Tablettenpulvern, mit Zucker beschichteten Tabletten, Mehrfachpresslingen und Kautabletten zum Einsatz. Geschmacks- und Süßungsmittel werden insbesondere auch bei der Herstellung von Kautabletten und Pastillen mitverwendet.

Beispiele von Bindemitteln sind Glukoselösungen (25 bis 50%ig), Akazienschleim (10 bis 20%ig), Gelatinelösungen (10 bis 20%ig), Rohrzucker- und Stärkepasten. Geeignete Gleitmittel sind beispielsweise Talkum, Stärke, Magnesium- oder Calciumstearat, Lycopodium und Stearinsäure. Streckmittel sind beispielsweise Lactose, Rohrzucker, Stärke, Kaolin, Salz, Mannit und Dicalciumphosphat. Den Zerfall fördernde Mittel sind beispielsweise Maisstärke, Kartoffelstärke, Bentonit, Methylcellulose, Agar und Carboxymethylcellulose. Farbstoffe sind beispielsweise sämtliche der zulässigen wasserlöslichen FD- und/oder C-Farbstoffe sowie wasserunlösliche FD- und/oder C-Farbstoffe auf Aluminiumoxidhydrat suspendiert. Geeignete Süßungsmittel sind beispielsweise Rohrzucker, Lactose, Mannit und künstliche Süßstoffe, wie Natriumcyclamat und das Natriumsalz des Benzoesäuresulfimids, sowie eine Reihe sprühtrockneter Geschmacksstoffe. Geschmacksstoffe sind natürliche, aus Pflanzen, z. B. Obst, extrahierte Geschmacksstoffe und künstliche Mischungen von Verbindungen, die einen angenehmen Geschmack vermitteln. Fließfähigkeitvermittelnde Mittel sind beispielsweise Siliziumdioxid und Talkum. Netzmittel sind beispielsweise Propylenglykolmonostearat, Sorbitanmonooleat, Diäthylenglykolmonolaurat und Polyoxyäthylensäurelauraläther. Enterische Überzüge sind beispielsweise aus Fettsäuren, Fetten, Wachsen, Schellack, ammoniiertem Schellack und Celluloseacetatphthalaten hergestellte Überzüge. Pharmazeutisch akzeptable Substanzen für die eine untere Schicht bildende erste Schicht von mit Zucker überzogenen Tabletten sind beispielsweise Dextrin und Gelatine. Die zweite Schicht, eine opake Zone, besteht beispielsweise aus Stärke, Talkum, Calciumcarbonat, Magnesiumoxid und Magnesiumcarbonat. Die dritte Schicht, eine durchscheinende Zone, enthält beispielsweise Rohrzucker. Die vierte Schicht, eine glasige Schicht, enthält beispielsweise Bienenwachs, Carnaubawachs oder eine Mischung dieser Wachse. Filmüberzüge bestehen beispielsweise aus Hydroxyäthylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Polyäthylenglykol 4000 und Celluloseacetatphthalaten.

Hartgelatine kapseln der Größen 5 bis 1000 werden hauptsächlich aus Gelatine hergestellt und können entweder klar oder farbig sein. Die Kapseln können entweder mit einem Pulver oder – zur verzögerten Freigabe – mit beschichteten Pellets gefüllt sein.

In mit Pulvern gefüllten Kapseln können die für Tabletten bereits genannten Verdünnungs- oder Streckmittel enthalten sein. Pharmazeutisch akzeptable Substanzen zur Verwendung bei der Herstellung beschichteter Pellets sind beispielsweise Stearinsäure, Palmitinsäure, Glycerylmyristat, Cetylalkohol, Fette, Wachse, polymere Substanzen, die auf geringe pH-Veränderungen im gastrointestinalen Trakt ansprechen, Polyvinylalkohol, Äthylcellulose und Mischungen aus Bienenwachs, Carnaubawachs oder Myrtenwachs mit Glycerylmonostearat.

Weichgelatine kapseln enthalten soviel Glycerin, dass sie dauernd biegsam sind. In Weichgelatine kapseln als pharmazeutisch akzeptable flüssige Verdünnungs- oder Streckmittel verwendbare Mittel sind solche, die die Kapsel weder auflösen noch schädigen und darüber hinaus nichttoxisch sind, beispielsweise Maisöl, Baumwollsaatöl, Polysorbat 80, DMA und Triacetin.

In nichtbrausenden oder schäumenden Granulaten, die vor der Einnahme gelöst und/oder suspendiert werden, verwendbare pharmakologisch akzeptable Substanzen sind bei-

spielsweise Verdünnungs- oder Streckmittel, Netzmittel, Geschmacksstoffe und Färbemittel der bereits genannten Arten.

In Brausegranulaten und -pulvern verwendbare pharmazeutisch akzeptable Substanzen sind beispielsweise organische Säuren, eine Kohlendioxidquelle, Verdünnungs- oder Streckmittel, Netzmittel, Geschmacksstoffe und Farbstoffe.

Beispiele für organische Säuren sind Zitronensäure und Weinsäure. Beispiele für Kohlendioxidlieferanten sind Natriumcarbonat und Natriumbicarbonat. Beispiele für Süßstoffe sind Rohrzucker, Calciumcyclamat und das Natriumsalz des Benzoesäuresulfimids. Beispiele für Verdünnungs- oder Streckmittel, Netzmittel und Farbstoffe sind bereits an-

gegeben worden. Bei pulverförmigen pharmazeutischen Zubereitungen sind die Verbindungen der Formel I gleichmäßig in einem pharmazeutisch akzeptablen pulverförmigen Träger oder Verdünnungsmittel, z. B. einem Träger- oder Verdünnungsmittel der bereits beschriebenen Art, dispergiert.

Die einzelnen oral zu verabreichenden pharmazeutischen Zubereitungsformen, nämlich Tabletten oder Kapseln, werden (als Einzeldosis) in Behältern, wie Flaschen, in einer Menge von 50, 100, 500, 1000 oder 5000 abgepackt.

Die Menge an der jeweiligen Verbindung der Formel I pro Dosiseneinheit wird so eingestellt, dass der jeweilige Patient mit einer wirksamen Menge versorgt wird. Die exakte Dosierung hängt vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tiers ab. So werden beispielsweise Tabletten und Kapseln in ausreichender Zahl und Frequenz verabreicht, um die gewünschte pharmakologische Wirkung zu erzielen.

Die den Wirkstoff verzögert abgebenden Tabletten und Kapseln geben bei der Verdauung eine wirksame Menge (Verbindung der Formel I) ab. Diese Abgabe erfolgt so lange, dass während einer längeren Dauer, beispielsweise während 12 h, dem Patienten eine ausreichende Menge an aktivem Wirkstoff zur Verfügung steht.

Nichtsprudelnde Granulate und Pulver werden in gegebener Menge abgepackt, so dass sie nach dem Wiederaufbereiten mit einer gegebenen Menge eines geeigneten flüssigen Trägers, in der Regel destillierten Wassers, eine Lösung und/oder Suspension mit gleichmäßiger Konzentration an Verbindung der Formel I, erforderlichenfalls nach dem Schütteln, bilden. Die Konzentration der Lösung ist derart, dass ein Teelöffel voll (5 ml), ein Esslöffel voll (15 ml) oder ein Teil oder Mehrfaches hiervon eine zur Erzielung der gewünschten pharmakologischen Wirkung wirksame Menge an Verbindung der Formel I enthält. Die genaue Dosis hängt vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tiers ab.

Brausegranulate und -pulver werden entweder als Einzeldosis, z. B. als in dünner Folie verschweisste Packung, oder in Masse, beispielsweise in einer Menge von 113,4 bis 226,8 g, abgepackt, und zwar derart, dass eine gegebene Menge, entweder eine Dosierungseinheit oder beispielsweise ein Teelöffel voll, ein Esslöffel voll oder ein Teil oder Mehrfaches hiervon (der Granulatmasse) nach Zugabe zu einer gegebenen Menge flüssigen Trägers, beispielsweise Wasser, die einzunehmende flüssige Dosismenge liefert. Die Konzentration an dem aktiven Bestandteil in dem Granulat wird derart eingestellt, dass eine gegebene Menge desselben nach dem Mischen mit einer gegebenen Menge Wasser eine wirksame Menge an aktivem Bestandteil liefert und den gewünschten pharmakologischen Effekt aufweist. Die genaue Granulatmenge hängt vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten ab.

Flüssige, oral zu verabreichende Dosierungsformen sind beispielsweise wässrige Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und/oder Suspensionen aus nichtschäumenden oder brausenden Granulaten und aus Brausegranulat hergestellte brausende Zubereitungen. Wässrige Lösungen sind beispielsweise Elixiere und Sirupe. Emulsionen sind entweder Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsionen.

Elixiere sind klare, süsse, wässrigalkoholische Zubereitungen. In Elixieren verwendbare pharmazeutisch akzeptable Substanzen sind beispielsweise Lösungsmittel. Sirupe sind konzentrierte wässrige Lösungen eines Zuckers, beispielsweise von Rohrzucker, die ein Konservierungsmittel enthalten können. Emulsionen sind zweiphasige Systeme, in denen eine Flüssigkeit in Form kleiner Kügelchen in der anderen Flüssigkeit dispergiert ist. Öl-in-Wasser-Emulsionen werden zur oralen Verabreichung Wasser-in-Öl-Emulsionen vorgezogen. In Emulsionen verwendbare pharmazeutisch akzeptable Substanzen sind beispielsweise nichtwässrige Flüssigkeiten, Emulgatoren und Konservierungsmittel. In Suspensionen sind pharmazeutisch akzeptable Suspensiermittel und Konservierungsmittel enthalten. Pharmazeutisch akzeptable Substanzen in zu flüssigen, oral zu verabreichenden Dosierungsformen wiederaufzubereitenden nichtbrausenden Granulaten sind beispielsweise Verdünnungs- oder Streckmittel, Süssungsmittel und Netzmittel. In zu einer flüssigen, oral zu verabreichenden Verabreichungsform wiederaufzubereitenden Brausegranulaten verwendbare pharmazeutisch akzeptable Substanzen sind beispielsweise organische Säuren und Kohlendioxidlieferanten. In den genannten Dosierungsformen können auch Farbstoffe und Geschmacksstoffe enthalten sein.

Lösungsmittel sind beispielsweise Glycerin, Sorbit, Äthanol und Sirup. Beispiele für Konservierungsmittel sind Glycerin, Methyl- und Propylparaben, Benzoessäure, Natriumbenzoat und Alkohol. Beispiele für nichtwässrige, in Emulsionen verwendbare Flüssigkeiten sind Mineralöle und Baumwollsaatöl. Beispiele für Emulgatoren sind Gelatine, Akaziengummi, Tragant, Bentonit sowie Netzmittel, wie Polyoxyäthylensorbitanmonooleat. Suspensiermittel sind beispielsweise Natriumcarboxymethylcellulose, Pectin, Tragant, Veegum und Akaziengummi. Verdünnungs- oder Streckmittel sind beispielsweise Lactose und Rohrzucker. Süssungsmittel sind beispielsweise Rohrzucker, Sirupe, Glycerin und künstliche Süsstoffe, wie Natriumcyclamat und das Natriumsalz des Benzoesäuresulfimids. Netzmittel sind beispielsweise Propylenglykolmonostearat, Sorbitanmonooleat, Diäthylenglykolmonolaurat und Polyoxyäthylenlauryläther. Organische Säuren sind beispielsweise Zitronen- und Weinsäure. Kohlendioxidlieferanten sind beispielsweise Natriumbicarbonat und Natriumcarbonat. Geeignete Farbstoffe sind beispielsweise bestimmte zugelassene wasserlösliche FD- und/oder C-Farbstoffe. Geschmacksstoffe sind beispielsweise natürliche, aus Pflanzen, z. B. Obst, extrahierte Geschmacksstoffe und synthetische Mischungen von Verbindungen, die ein angenehmes Geschmacksgefühl vermitteln.

Die Konzentration der Verbindung der Formel I in den Lösungen muss gleichförmig sein. Zumindest muss die Konzentration an Verbindung der Formel I in der Emulsion und Suspension nach dem Schütteln gleichmässig sein.

Die Konzentration der Verbindung der Formel I wird derart eingestellt, dass ein Teelöffel voll (5 ml), ein Esslöffel voll (15 ml) oder ein Teil oder Mehrfaches hiervon eine wirksame Menge zur Hervorrufung des gewünschten pharmakologischen Effekts liefert. Die exakte Dosis hängt vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tiers ab.

Flüssige, oral zu verabreichende Verabreichungsformen können beispielsweise in Dosierungseinheiten von 5 ml (Tee-

löffel voll), 10 ml, 15 ml (Esslöffel voll) und 30 ml oder mehrere Dosierungseinheiten enthaltenden Behältern, z. B. in Grössen von 56,7 g, 85 g, 113,4 g, 170,1 g, 226,8 g, 0,473 l, 0,946 l oder 3,785 l, abgepackt sein.

Nichtbrausende Granulate werden in gegebenen Mengen abgepackt, so dass sie nach dem Wiederaufbereiten mit einer gegebenen Menge eines geeigneten flüssigen Trägers, in der Regel destillierten Wassers, eine Lösung und/oder Suspension liefern, die gegebenenfalls nach dem Schütteln eine gleichmässige Konzentration an der Verbindung der Formel I aufweist. Die Konzentration der Lösung ist derart, dass ein Teelöffel voll (5 ml), ein Esslöffel voll (15 ml) oder ein Teil oder Mehrfaches hiervon eine wirksame Menge an Wirkstoff liefert und den gewünschten pharmakologischen Effekt hervorruft. Die genaue Dosis hängt vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tiers ab.

Brausegranulate werden entweder als Dosierungseinheit, z. B. in Zinn-Folienpäckchen oder in Masse, beispielsweise in einer Menge von 113,4 oder 226,8 g, abgepackt, und zwar derart, dass^{+) nach Zugabe einer Dosierungseinheit, beispielsweise eines Tee- oder Esslöffels voll oder eines Teils oder Mehrfachen hiervon (der Granulatmasse) zu einer gegebenen Menge flüssigen Trägers, beispielsweise Wasser, eine einzunehmende flüssige Dosierungsmenge liefern. Die Konzentration der Verbindung der Formel I in dem Granulat wird derart eingestellt, dass beim Vermischen einer gegebenen Menge desselben mit einer gegebenen Menge Wasser eine zur Gewährleistung des gewünschten pharmakologischen Effekts wirksame Menge an dem aktiven Bestandteil bereitgestellt wird. Die genaue Granulatmenge hängt von dem Alter, Gewicht und dem Zustand des Patienten ab.}

Die parenterale Verabreichung erfolgt gewöhnlich intravenös, subkutan, intramuskulär und dergleichen.

Zubereitungen zur parenteralen Verabreichung sind beispielsweise zur Injektion fertige sterile Lösungen, sterile, trockene, lösliche Produkte, z. B. hypodermische Tabletten, die unmittelbar vor Gebrauch ohne Schwierigkeiten mit einem Lösungsmittel kombiniert werden können, sterile und zur Injektion fertige Suspensionen, sterile, trockene, unlösliche Produkte, die vor Gebrauch mit einem Träger kombiniert werden können, sowie sterile Emulsionen. Bei den Lösungen kann es sich entweder um wässrige oder nichtwässrige Lösungen handeln.

In parenteral zu verabreichenden Zubereitungen verwendbare pharmazeutische Substanzen sind wässrige Träger, nichtwässrige Träger, antimikrobielle Mittel, isotonische Mittel, Puffer, Antioxidantien, Lokalanästhetika, Suspensier- und Dispergiermittel, Emulgatoren, Sequestriermittel bzw. Chelatbildner und sonstige, aus pharmazeutischen Gründen erforderliche Zusätze.

Beispiele für wässrige Träger sind Natriumchlorid-, Ringer-, isotonische (5%ige) Dextroselösungen, steriles Wasser zu Injektionszwecken, Dextrose- und Natriumchloridinjektionslösungen und laktierte Ringer-Injektionslösungen. Nichtwässrige parenterale Träger sind beispielsweise fixierte Öle pflanzlichen Ursprungs, beispielsweise Baumwollsaatöl, Maisöl, Sesamöl und Erdnussöl. Wenn die parenteral zu verabreichenden Zubereitungen in Mehrfach-Dosis-Behältern (z. B. Phiole) abgepackt sind, müssen sie antimikrobielle Mittel in bakteriostatischen oder fungistatischen Konzentrationen enthalten. Solche Mittel sind beispielsweise Phenol oder Kresole, quecksilberhaltige Mittel, Benzylalkohol, Chlorbutanol, Methyl- und Propyl-p-hydroxybenzoester, Thimerosal, Benzalkoniumchlorid und Benzäthoniumchlorid. Isotonische Mittel sind beispielsweise Natriumchlorid und Dextrose. Puffer sind beispielsweise Phosphate und Zitate. Antioxidantien sind beispielsweise Natriumbisulfat. Lokalanästhetika sind beispielsweise Procainhydro-

chlorid. Geeignete Suspendier- und Dispergiermittel sind beispielsweise Natriumcarboxymethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und Polyvinylpyrrolidon. Emulgiermittel sind beispielsweise Polysorbat 80 (Tween 80). Ein geeignetes Sequestrieremittel bzw. ein geeigneter Chelatbildner für Metallionen ist beispielsweise Äthylendiamintetraessigsäure. Pharmazeutisch erforderliche Zusätze sind beispielsweise Äthanol, Polyäthylenglykol und Polypropylenglykol für mit Wasser mischbare Träger und Natriumhydroxid, Salzsäure, Zitronensäure oder Milchsäure zur pH-Werteinstellung.

Die Konzentration des pharmazeutisch aktiven Bestandteils wird derart eingestellt, dass eine Injektionsdosis von 0,5 ml, 1,0 ml, 2,0 ml bzw. 5,0 ml bzw. eine intraarteriell oder intravenös zu verabreichende Infusionsdosis von beispielsweise 0,5 ml/min, 1,0 ml/min, 1,5 ml/min bzw. 2,0 ml/min eine zur Herbeiführung des gewünschten pharmakologischen Effekts ausreichende und wirksame Menge an aktivem Bestandteil liefert. Die exakte Dosis hängt vom Alter, Gewicht und dem Zustand des Patienten oder Tiers ab.

Eine Dosierungseinheit zur parenteralen Verabreichung ist beispielsweise in einer Ampulle oder einer Spritze mit einer Nadel abgepackt. Eine Mehrfach-Dosis-Packung ist beispielsweise eine Phiolen.

Sämtliche Zubereitungen zur parenteralen Verabreichung müssen in üblicher bekannter Weise steril sein.

Eine intravenöse oder intraarterielle Infusion einer sterilen wässrigen Lösung mit einem aktiven Material stellt eine wirksame Art und Weise der Verabreichung dar. Ferner kann auch eine sterile wässrige oder ölige Lösung oder Suspension mit dem aktiven Material zur Gewährleistung des gewünschten pharmakologischen Effekts injiziert werden.

Pharmazeutische Verabreichungsformen zur rektalen Verabreichung sind rektale Suppositorien, Kapseln und Tabletten zur Herbeiführung einer systemischen Wirkung.

Unter rektalen Suppositorien sind feste Körper zum Einführen in das Rektum zu verstehen. Diese festen Körper schmelzen oder erweichen bei Körpertemperatur, wobei mindestens ein pharmakologisch oder therapeutisch aktiver Bestandteil in Freiheit gesetzt wird.

Zur Herstellung rektaler Suppositorien geeignete pharmazeutisch akzeptable Substanzen sind Grundlagen oder Träger und Mittel zur Erhöhung des Schmelzpunkts.

Beispiele für solche Grundlagen oder Träger sind Kakao-butter (Theobroma-Öl), Glycerin/Gelatine, Carbowachs (Polyoxyäthylenglykol) und geeignete Mischungen von Mono-, Di- und Triglyceriden von Fettsäuren. Selbstverständlich können auch Kombinationen der verschiedenen Grundlagen zum Einsatz gelangen. Mittel zur Erhöhung des Schmelzpunkts von Suppositorien sind beispielsweise Spermaceti und Wachs. Rektale Suppositorien erhält man entweder nach einem Druckverfahren oder durch Ausformen. Das übliche Gewicht rektaler Suppositorien beträgt etwa 2,0 g.

Tabletten und Kapseln zur rektalen Verabreichung erhält man unter Verwendung derselben pharmazeutisch akzeptablen Substanzen und nach denselben Methoden bzw. nach denselben Rezepturen wie Tabletten und Kapseln zur oralen Verabreichung.

Rektale Suppositorien, Tabletten oder Kapseln werden entweder einzeln in Form einer Einheitsdosierung oder mengenmäßig in Form mehrfacher Dosierungseinheiten von beispielsweise 2, 6 oder 12 abgepackt.

Die pharmazeutisch und therapeutisch wirksamen Verbindungen der Formel I können in Form von Einzeldosen oder mehreren Dosen oral, parenteral oder rektal verabreicht werden. Unter einer Einheitsdosis ist eine physikalisch unterscheidbare Einheit zur Verabreichung an Mensch und Tier, die einzeln verpackt ist, zu verstehen. Jede Einheitsdosis enthält neben dem erforderlichen pharmazeutischen Träger, Ballaststoff oder Verdünnungsmittel bzw. Streckmittel eine gegebene Menge der therapeutisch aktiven Verbindung, die zur Gewährleistung des gewünschten therapeutischen Effekts ausreicht. Beispiele für Dosiereinheiten sind Ampullen und Spritzen (zur parenteralen Verabreichung), einzeln abgepackte Tabletten oder Kapseln (feste Verabreichungsformen zur oralen Verabreichung) oder einzeln abgepackte Mengen entsprechend einem Tee- oder Esslöffel voll (flüssige Zubereitung zur oralen Verabreichung). Die Dosierungseinheiten können in Teilen oder in mehrfacher Menge verabreicht werden. Bei Verabreichung einer Mehrfachdosis werden mehrere identische Dosierungseinheiten, die in einem einzigen Behälter abgepackt sind, in voneinander getrennten Mengen verabreicht. Beispiele für Mehrfachdosierungseinheiten sind Phiolen (zur parenteralen Verabreichung), Flaschen oder Tabletten oder Kapseln (feste Verabreichungsformen zur oralen Verabreichung) oder Flaschen mit 500 ml bis mehreren l Inhalt (flüssige Zubereitung zur oralen Verabreichung). Folglich ist also unter einer Mehrfach-Dosierungsform ein Mehrfaches an Einheitsdosen, die jedoch in einer Packung nicht voneinander getrennt sind, zu verstehen.

Die Angaben für eine Einheitsdosierung bzw. Mehrfach-Dosierungseinheit werden diktiert und sind direkt abhängig von (a) den der therapeutisch aktiven Verbindung eigenen Eigenschaften und dem zu erzielenden speziellen therapeutischen Effekt und (b) den der Kunst der Zubereitung therapeutischer oder prophylaktischer Zubereitungsformen einer solchen therapeutisch aktiven Verbindung eigenen Grenzen.

Die Arzneimittel können neben einer Verbindung der Formel I als vornehmlich aktivem Bestandteil zur Bekämpfung oder Linderung der geschilderten Zustände auch noch andere Arten von Verbindungen enthalten, um spezielle Eigenschaftskombinationen zu erzielen. Solche Kombinationen enthalten beispielsweise eine Verbindung der Formel I mit anderen Analgetika, z. B. Acetylsalicylsäure, Phenacetin, Acetaminophen, Propoxyphen, Pentazocin, Codein, Meperidin, Oxycodon, Mefenaminsäure, Ibuprofen, Muskelentspannungsmittel, wie Methocarbamol, Orphenadrin, Carisoprodol, Meprobamat, Chlorphenesincarbamat, Diazepam, Chlordiazepoxid und Chlorzoxazon, Analeptika, wie Koffein, Methylphenidat und Pentylentetrazol, Corticosteroiden, wie Methylprednisolon, Prednison, Prednisolon und Dexamethason, Antihistaminika, wie Chlorpheniramin, Cyproheptadin, Promethazin und Pyrilamin.

Bevorzugte aktive Verbindungen sind die folgenden:

- 4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon,
- 4-(p-Fluorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon,
- 4-(p-Anisyl)-4-dimethylaminocyclohexanon,
- 4-(o-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon,
- 4-(m-Anisyl)-4-dimethylaminocyclohexanon,
- 4-Dimethylamino-4-(p-tolyl)-cyclohexanon,
- 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon,
- 4-(p-Bromphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon,
- 4-(2,4-Dichlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon und
- 4-(p-Trifluormethylphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon.