CH 638 803 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 317/72
A 61 K 31/335

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

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

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(11) **638 803**

(21) Gesuchsnummer: 5790/81

(62) Teilgesuch von: 6817/77

(22) Anmeldungsdatum: 02.06.1977

(30) Priorität(en): 03.06.1976 US 692589

(24) Patent erteilt: 14.10.1983

(45) Patentschrift veröffentlicht: 14.10.1983

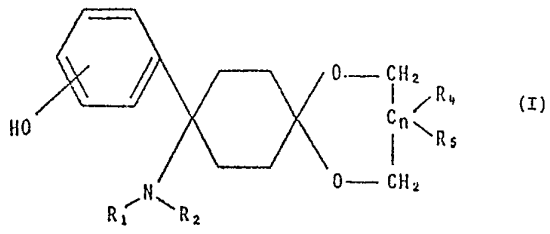
(73) Inhaber:
The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)

(72) Erfinder:
Daniel Lednicer, Evansville/IN (US)

(74) Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung neuer 4-Amino-4-arylcyclohexanon-ketale.

(57) Es werden neue Verbindungen der Formel



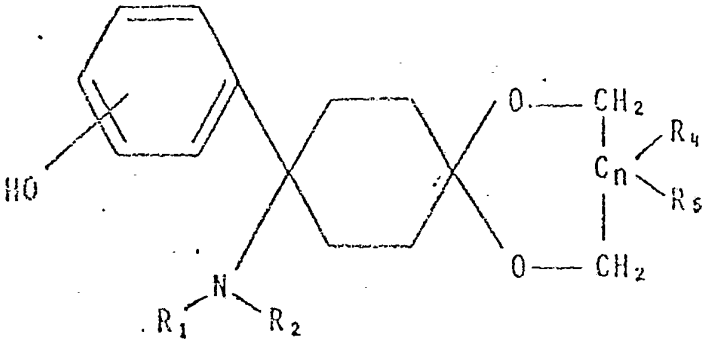
(I)

worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man in entsprechenden Verbindungen, in welchen die Hydroxyphenylgruppe geschützt ist, die Schutzgruppe durch milde saure Hydrolyse oder durch milde saure Hydrogenolyse über einem Katalysator in einem inerten Lösungsmittel entfernt.

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

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel



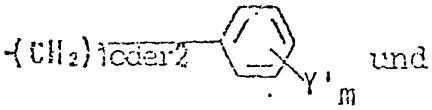
(I)

worin bedeuten:

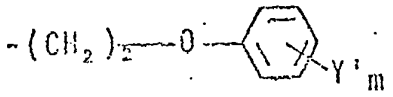
n = 0 oder 1;

R_1 einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen;

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 Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formeln:



und

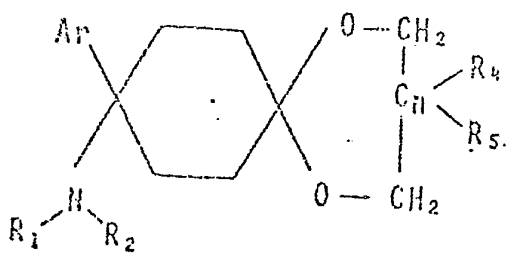


worin m = 0, 1 oder 2 ist, Y' ein Halogenatom, einen Rest der Formel $-CF_3$, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt;

R_4 ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest und

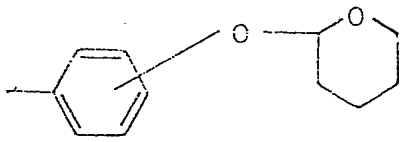
R_5 ein Wasserstoffatom, einen Phenylrest, einen $-CH_2-$Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkenylteil oder den Methylrest,

sowie den Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



(II)

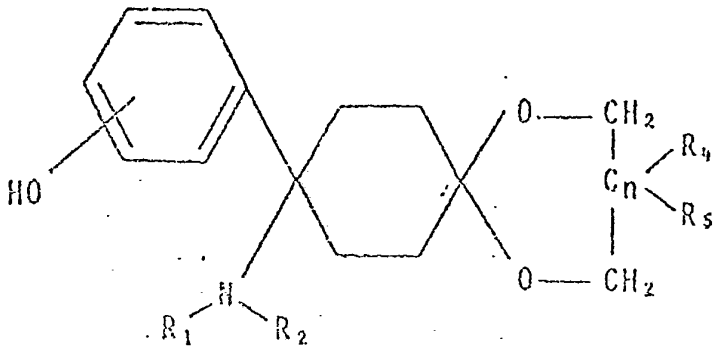
worin Ar für einen Rest der Formel



steht, einer milden sauren Hydrolyse unterwirft und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Ethylenketal herstellt.

3. Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel



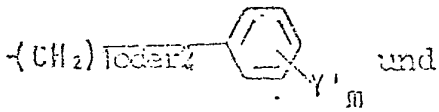
(I)

worin bedeuten:

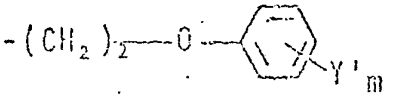
n = 0 oder 1;

R_1 einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen;

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 Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formeln:



und

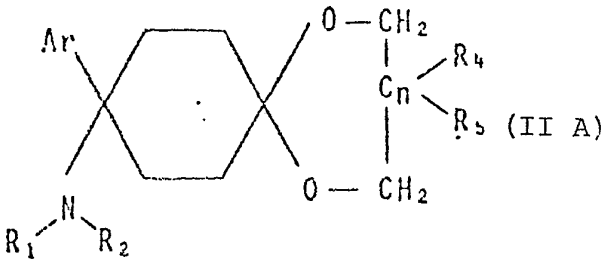


worin m = 0, 1 oder 2 ist, Y' ein Halogenatom, einen Rest der Formel $-CF_3$, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt;

R_4 ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest und

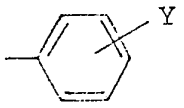
R_5 ein Wasserstoffatom, einen Phenylrest, einen $-CH_2-$Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkenylteil oder einen Methylrest,

sowie von Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel

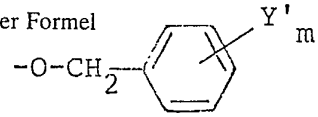


(II A)

worin Ar einen Rest der Formel



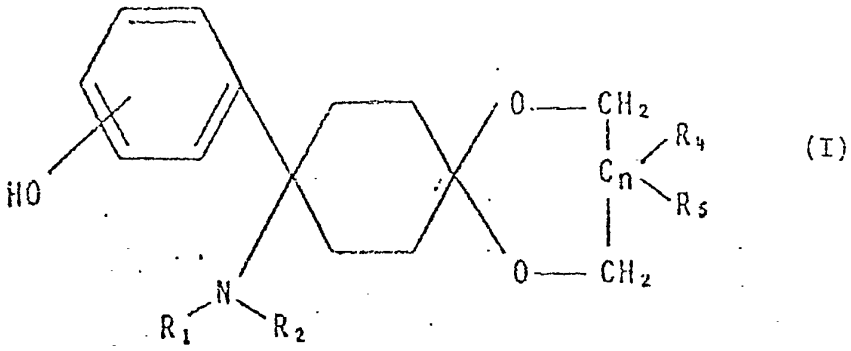
steht, worin Y eine Gruppe der Formel



bedeutet, wobei Y' und m weiter oben definiert sind, über einem Katalysator in einem inerten Lösungsmittel einer milden sauren Hydrogenolyse unterwirft und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer 4-Amino-4-arylcyclohexanon-ketale, die eine analgetische Wirkung aufweisen.

Die erfindungsgemäss herstellbaren neuen Verbindungen weisen die folgende Formel auf:



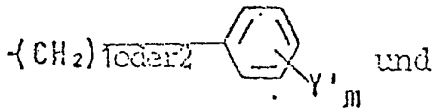
(I)

worin bedeuten:

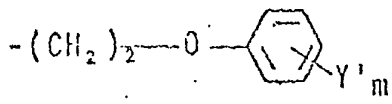
n = 0 oder 1;

R_1 einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen;

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 Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formeln:



und

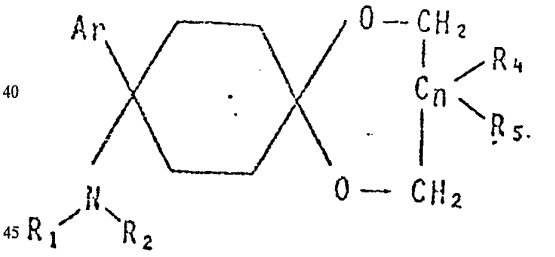


worin m = 0, 1 oder 2 ist, Y' ein Halogenatom, einen Rest der Formel $-CF_3$, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt;

R_4 ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest und

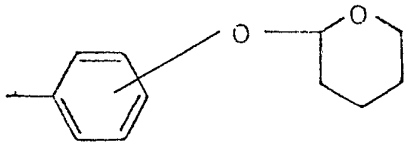
R_5 ein Wasserstoffatom, einen Phenylrest, einen $-CH_2-$Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkenylteil oder den Methylrest.

Das erste erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



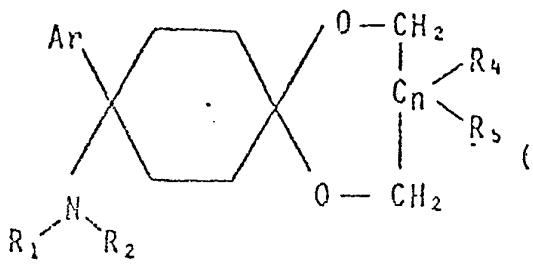
(II)

worin Ar für einen Rest der Formel

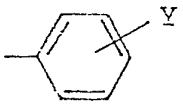


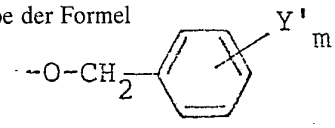
steht, einer milden sauren Hydrolyse unterwirft.

Das zweite erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



(II A)

worin Ar einen Rest der Formel 

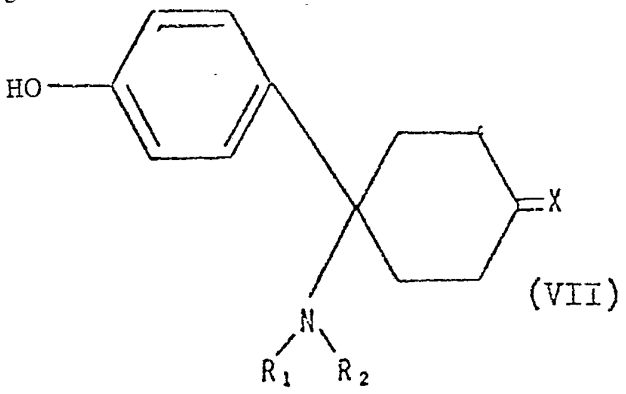
steht, worin Y eine Gruppe der Formel 

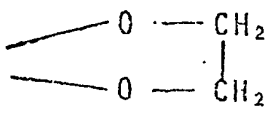
bedeutet, wobei Y' und m weiter oben definiert sind, über einem Katalysator in einem inerten Lösungsmittel einer milden sauren Hydrogenolyse unterwirft.

Erhaltene neue Verbindungen der Formel I können in Säureadditionssalze überführt werden.

Neue 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-aminocyclohexanon-ketale sowie die Säureadditionssalze sind von besonderem Interesse und dementsprechend bevorzugt. Sie besitzen nämlich neben ihrer eigentlichen analgesierenden Wirkung eine hervorragende narkotische 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.

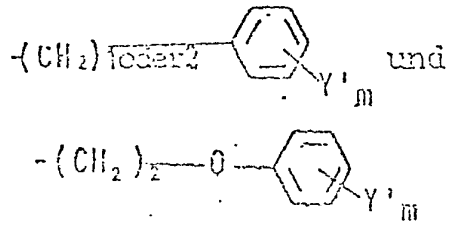
Eine aufgrund ihrer analgetischen Aktivität bevorzugte Klasse neuer Verbindungen lässt sich durch folgende Formel wiedergeben:



In der Formel bedeuten:
X einen Rest der Formel: 

R_1 einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen;

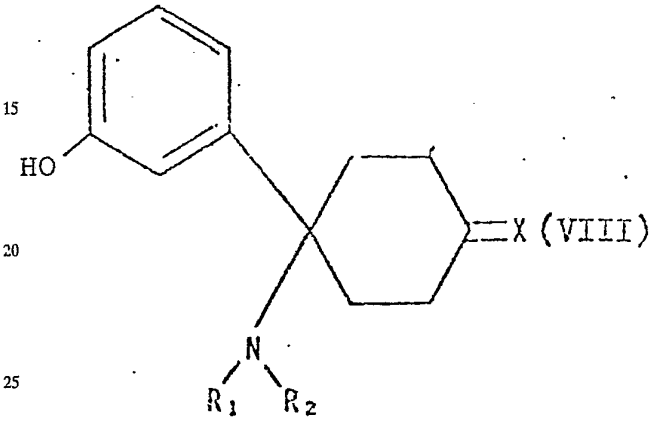
R_2 einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, einen Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formeln:

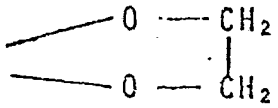


worin Y' ein Halogenatom, einen Rest der Formel $-CF_3$, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt und m = 0, 1 oder 2 ist.

Unter die Formel VII fallen auch die entsprechenden Säureadditionssalze.

Eine besonders bevorzugte Klasse von neuen 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:
X einen Rest der Formel: 

R_1 einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen;

R_2 einen Alkylrest mit 1 bis 8 im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder einen Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, 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 verabreicht werden können.

Wenn das Alkylenketal eine Trimethylenkette aufweist, können die Kettenkohlenstoffatome in ähnlicher Weise als Kohlenwasserstoff der gegebenenfalls durch Methyl, einen CH_2-Alkenylrest mit 2–4 C-Atomen im Alkenylteil oder Phenyl substituiert sein kann, bezeichnet werden. Diese Gruppe bildet mit den beiden Sauerstoffatomen und dem Cyclohexanonkohlenstoff eine Spiro-1,3-dioxangruppe. Derartige Gruppen werden üblicherweise als 2-substituiertes Trimethylen bezeichnet.

Wie bereits erwähnt, stellen die durch die Formel I (unter Berücksichtigung der verschiedenen variablen Reste) wiedergegebenen neuen 4-Amino-4-arylcyclohexanonketale sowie 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-carbethoxypiperidin) vergleichbar oder überlegen und werden folglich als reine Analgetika bevorzugt. Bevorzugte derartige Verbindungen sind:

4-(m-Hydroxyphenyl)-4-dimethylaminocyclohexan-1-on, Äthylenketal;
4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(methyl-n-butylamino)cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid.

Beispiele für CH_2-Alkenylreste mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkenylteil sind 3-Methyl-2-butenyl-, Allyl- und Methallylreste. Cycloalkylalkylreste können beispielsweise aus Cyclohexylmethyl-, Cyclopropylmethyl- oder Cyclopentyläthylresten bestehen. Die im einzelnen genannten Reste sind jedoch nur Beispiele für derartige akzeptable Reste.

Dem charakteristischen Rest –N kommt die bereits angegebene breite Definition zu. Für den Fachmann dürfte es selbstverständlich sein, dass hierdurch die verschiedensten «Aminogruppen» bzw. «Aminoreste» dargestellt werden können. Zur Veranschaulichung werden im folgenden lediglich beispielsweise einige repräsentative basische Stickstoffgruppen bzw. -reste aufgezählt.

Der basische Aminostickstoff erlaubt es, dass die neun Verbindungen auch in ihre Säureadditionssalze überführt werden können. Zur Herstellung dieser Säureadditionssalze werden im allgemeinen 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 Mensch und Tier nicht-toxisch sein. Folglich ist das Anion solcher Säureadditionssalze als für das damit behandelte 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 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 entfernbar.

Die erfindungsgemässe Entfernung der Schutzgruppe aus einem Benzyloxy-substituierten Phenylring erfolgt durch saure Hydrogenolyse unter milden Bedingungen über Katalysatoren, beispielsweise Palladium auf Kohle, in gegebenenfalls eine Mineralsäure, z. B. Salzsäure, enthaltenden Lösungsmitteln. Dieses Verfahren ist auf dem einschlägigen Fachgebiet üblich.

Wenn ein 4-Amino-4-arylcyclohexanon der Formel I gewünscht wird, kann der Ketalteil durch langdauernde Einwirkung einer wässrigen Mineralsäure, z. B. Salzsäure, in Gegenwart von Methanol als Lösungsmittel entfernt werden. Unter «langdauernder Einwirkung» ist eine Dauer von 48 h zu verstehen.

Das geschilderte verbesserte Syntheseverfahren ermöglicht eine kürzere Synthese einiger neuer Verbindungen. So wurden hiernach beispielsweise die Äthylenketale von 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon und 4-(m-Hydroxy)-4-(n-butylmethylamino)cyclohexanon hergestellt. Es hat sich gezeigt, dass diese neuen Verbindungen in höchst unerwarteter Weise hervorragende Narkotikaantagonisten darstellen und in höchst vorteilhafter Weise neben der bei anderen erfindungsgemässen Verbindungen beobachteten analgetischen Wirkung nur geringfügig bis mässig eine physikalische Abhängigkeit bzw. Sucht erzeugen. Dieses Syntheseverfahren gestattet die Herstellung zahlreicher Verbindungen, die sonst nach den komplizierten und zeitaufwendigen mehrstufigen Reaktionsschritten der Originalsynthese hergestellt werden müssten.

Beispiel 1

Herstellung von 4-(m-Hydroxyphenyl)-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 (hergestellt gemäss Beispiel 11, Teil C) in 125 ml Methylenchlorid wird 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 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°C 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 6-stündigem 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.

Teil G: 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid

Eine Mischung aus 3,65 g des gemäss Teil F hergestellten rohen tertiären Amins, 3,6 ml 3n-ätherischer Salzsäure und 1,78 g 10% Palladium auf Holzkohle in 150 ml Äthylacetat wird in einer Wasserstoffatmosphäre 18 h lang geschüttelt. Danach werden der Katalysator und etwas ausgefallenes Produkt auf einem Filter gesammelt. Die gesammelten Feststoffe werden gründlich mit Chloroform gewaschen, worauf die Waschwässer und das Filtrat vereinigt und zur Trockene eingedampft werden. Der hierbei erhaltene feste Verdampfungsrückstand wird aus Methylenchlorid/Aceton umkristallisiert, wobei man 2,00 g 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid eines Fp von 208° bis 210°C erhält. Der Mischschmelzpunkt mit gemäss Beispiel 42 hergestelltem authentischen Material beträgt 208° bis 210°C.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{17}H_{25}NO_2$ ergibt folgende Werte:
Berechnet: C 74,14 H 9,15 N 5,08
Gefunden: C 74,32 H 9,04 N 5,26

Beispiel 2

Verfahren zur Herstellung der bevorzugten Verbindung 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(methyl-n-butylamino)cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid:

Teil A: 4-(Methyl-n-butylamino)-4-cyanocyclohexan-1-on, Äthylenketal

Eine Mischung aus 2,05 g (15 mMole) 1,4-Cyclohexandion, Ethylenmonoketal, 2,05 g Kaliumcyanid, 5,40 g Methyl-n-butylamin, 8 ml Wasser und 12 ml 2,5n-Salzsäure wird 5 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt, worauf das Gemisch gründlich fünfmal mit jeweils 40 ml Methylenchlorid extrahiert wird. Die Extrakte werden miteinander vereinigt und zur Trockene eingedampft. Danach wird die erhaltene gummiartige Masse in 50 ml Äther gelöst, worauf die erhaltene Lösung mit einer zur Ausfällung des gesamten basischen Materials ausreichenden Menge 3n-ätherischer Salzsäure versetzt wird.

Der hierbei gebildete Niederschlag wird aus Methylenchlorid/Äthylacetat umkristallisiert, wobei man 2,65 g 4-(Methyl-n-butylamino)-4-cyanocyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid eines Fp von 114° bis 120°C erhält.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{14}H_{25}ClN_2O_2 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ ergibt folgende Werte:
Berechnet: C 53,23 H 4,93 N 8,87
Gefunden: C 53,62 H 8,67 N 8,71

Eine Suspension des Hydrochlorids in 50 ml Methylenchlorid wird mit 40 ml 1n-Natriumhydroxidlösung geschüttelt. Danach wird die organische Schicht abgetrennt und zur Trockene eingedampft, wobei 2,49 g 4-(Methyl-n-butylamino)-4-cyanocyclohexan-1-on, Äthylenketal als Öl erhalten werden.

Teil B: 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid

Ein aus dem Tetrahydropyranyläther von 4,80 g m-Bromphenol, 0,81 g Magnesium und 60 ml Tetrahydrofuran zubereitetes Grignard-Reagens wird mit einer Lösung von 2,49 g 4-(Methyl-n-butylamino)-4-cyanocyclohexan-1-on, Äthylenketal (hergestellt gemäss Teil A) in 25 ml Tetrahydrofuran versetzt, worauf das Ganze 24 h lang auf Rückflusstemperatur erhitzt, danach in einem Eisbad gekühlt und schliesslich mit jeweils 25 ml einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung und Benzol behandelt wird. Danach wird die organische Schicht mit Wasser und Salzlake gewaschen und zur Trockene eingedampft. Der hierbei erhaltene Verdampfungsrückstand wird in 25 ml Äther gelöst und mit einer zur Ausfällung des basischen Materials eben ausreichenden Menge 3n-ätherischen Salzsäure behandelt. Die hierbei erhaltene gummiartige Masse wird in 40 ml Wasser gelöst. Nach 5-minütigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird die Lösung mit festem Natriumbicarbonat neutralisiert und danach dreimal mit jeweils 40 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden miteinander vereinigt und dann zur Trockene eingedampft. Der hierbei angefallene gummiartige Rückstand wird auf einer 2,5 × 120 cm-Säule eines Silikagels zur Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von 7,5 % Methanol enthaltendem Chloroform als Eluiermittel chromatographiert. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen – durch Dünnschichtchromatographie ermittelt – werden miteinander vereinigt und zur Trockene eingedampft. Der hierbei erhaltene gummiartige Rückstand wird in sein Hydrochlorid überführt, worauf dieses aus Methylenchlorid/Aceton umkristallisiert wird. Hierbei erhält man 152 mg 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid eines Fp von 206 bis 208° C.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{19}H_{30}ClNO_3$ ergibt folgende Werte:

Berechnet:	C 64,11	H 8,51	N 3,94
Gefunden:	C 64,46	H 8,44	N 3,75

Beispiel 3

Herstellung von 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketal:

Eine Reaktionslösung aus 5,0 g (0,029 Mol) m-Bromphenol, 5,0 g Dihydropyran, 0,30 g p-Toluolsulfonsäure und 80 ml wasserfreien Diäthyläthers wird 4 h lang bei einer Temperatur von 25° C gerührt, worauf das Reaktionsgemisch nach und nach mit jeweils 25 ml 1n-wässrigen Natriumhydroxids, Wasser und Salzlake gewaschen wird. Die derart gewaschene organische Schicht wird zur Trockene eingedampft, indem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft wird. Hierbei erhält man 7,42 g m-(Tetrahydropyranyl-2-oxy)-brombenzol, das durch Auflösen in 60 ml Tetrahydrofuran und Zugabe der Lösung zu 0,70 g Magnesium in das entsprechende Grignard-Reagens überführt wird. Das in der geschilderten Weise hergestellte Grignard-Reagens wird mit 1,50 g (0,0071 Mol) 4-Cyano-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketal, das in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst ist, versetzt, worauf das Reaktionsgemisch 22 h lang auf Rückflusstemperatur erhitzt wird. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 10 ml an mit Ammoniumchlorid gesättigtem Benzol behandelt. Der organische Lösungsmittelteil wird dann zunächst mit Wasser und hierauf mit Salzlake gewaschen, worauf das organische Lösungsmittel durch Abdampfen unter vermindertem Druck entfernt wird. Der hierbei erhaltene Verdampfungsrückstand wird in Diäthyläther gelöst und mit einer zur vollständigen Ausfällung des Hydrochlorids ausreichenden Menge 4n-ätherischer Salzsäure behandelt. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abfiltriert und danach in 25 ml Wasser mit 1 ml 2,5n-Salzsäure suspendiert. Nach dem das angesäuerte Gemisch 1 h lang bei einer Temperatur von 25° C gerührt worden ist, wird bis zum Erreichen eines pH-Werts von 8 festes Natriumbicarbonat zugesetzt. Dieses schwach basische Gemisch wird dann gründlich mit Diäthyläther extrahiert. Die Ätherextrakte werden miteinander vereinigt, worauf der Äther durch Abdampfen unter vermindertem Druck entfernt wird. Der hierbei erhaltene Verdampfungsrückstand wird auf eine Silikagelsäule eines Querschnitts von 2,5 cm und einer Länge von 120 cm aufgegeben. Das Chromatogramm wird mit einem 0,5 % Ammoniak und 7,5 % Methanol enthaltenden Chloroform als Eluiermittel entwickelt, wobei 20-ml-Fraktionen aufgefangen werden. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen – ermittelt durch dünnschichtchromatographische Analyse – werden miteinander vereinigt, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wird. Hierbei erhält man in 48 %iger Ausbeute 0,96 g rohes 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketal eines Fp von 169° bis 175° C. Eine durch Umkristallisieren aus einem Gemisch aus Äthylacetat und Cyclohexanon erhaltene analysenreine Probe besitzt einen Fp von 175° bis 177° C.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{16}H_{23}NO_3$ ergibt folgende Werte:

Berechnet:	C 69,28	H 8,36	N 5,05
Gefunden:	C 69,08	H 8,13	N 5,02

Beispiel 4

Teil A:

Entsprechend Beispiel 1, Teil F, jedoch unter Ersatz des n-Butyrylchlorids durch Acetylchlorid, 2,2-Dimethylpropionylchlorid, Cyclohexancarbonylchlorid, Cyclopentancarbonyl bzw. 2-Cyclopentylacetylchlorid erhält man:
4-(m-Benzyloxyphenyl)-4-(äthylmethylamino)cyclohexanon, Äthylenketal,
4-(m-Benzyloxyphenyl)-4-(pivalylmethylamino)cyclohexanon, Äthylenketal,
4-(m-Benzyloxyphenyl)-4-(N-cyclohexylmethyl-N-methylamino)cyclohexanon, Äthylenketal und
4-(m-Benzyloxyphenyl)-4-(N-cyclopentylmethyl-N-methylamino)-cyclohexanon, Äthylenketal.

Teil B:

Entsprechend Beispiel 1, Teil G, jedoch unter Ersatz des 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-benzyloxyphenyl)cyclohexanon, Äthylenketals durch die gemäss Teil A hergestellten Verbindungen erhält man:
4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(äthylmethylamino)cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid,
4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(pivalylmethylamino)cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid,
4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(N-cyclohexylmethyl-N-methylamino)-cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid und
4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(N-cyclopentylmethyl-N-methylamino)-cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid.

Beispiel 5

Herstellung von 4-(p-Hydroxyphenyl)-4-(methyl-n-butylamino)-cyclohexanon:

Teil A:

Entsprechend Beispiel 1, Teil A bis E, jedoch unter Ersatz des 4-m-Benzyloxyphenyl-4-cyanocyclohexanons durch 4-p-Benzyloxyphenyl-4-cyanocyclohexanon und anschliessenden Ersatz der jeweiligen Zwischenprodukte durch geeignete Mengen an den neuen Zwischenprodukten erhält man 4-Methylamino-4-(p-benzyloxyphenyl)cyclohexanon, Äthylenketal.

Teil B:

Entsprechend Beispiel 1, Teil F, jedoch unter Ersatz des 4-(m-Benzyloxyphenyl)-4-methylaminocyclohexanon, Äthylenketals

durch eine geeignete Menge 4-(p-Benzyloxyphenyl)-4-methylaminocyclohexanon, Äthylenketal erhält man 4-(n-Butylmethylamino)-4-(p-benzyloxyphenyl)cyclohexanon, Äthylenketal.

Teil C:

Entsprechend Beispiel 1, Teil G, jedoch unter Ersatz des 4-(m-Benzyloxyphenyl)-4-(n-butylmethylamino)cyclohexanon, Äthylenketals durch das gemäss Teil B hergestellte 4-(p-Benzyloxyphenyl)-4-(n-butylmethylamino)cyclohexanon, Äthylenketal erhält man 4-(p-Hydroxyphenyl)-4-(n-butylmethylamino) cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid.

Beispiel 6

Teil A:

Entsprechend Beispiel 2, Teil A, jedoch unter Ersatz des Cyclohexan-1,4-dion, Ethylenmonoketals durch gemäss entsprechend hergestellten Zwischenprodukten erhält man die folgenden Zwischenprodukte:
4-Cyano-4-n-butylmethylaminocyclohexanon, Trimethylenketal,
4-Cyano-4-n-butylmethylaminocyclohexanon, (2,2-Dimethyltrimethylen)ketal,
4-Cyano-4-n-butylmethylaminocyclohexanon, (2-Phenyltrimethylen)ketal bzw.
4-Cyano-4-n-butylmethylaminocyclohexanon, (2-Allyltrimethylen)ketal.

Teil B:

Entsprechend Beispiel 2, Teil B, jedoch unter Ersatz des 4-Cyano-4-(methyl-n-butylamino)cyclohexanon, Äthylenketals durch die gemäss Teil A hergestellten Zwischenprodukte erhält man die entsprechenden gewünschten Verbindungen:
4-(m-Hydroxyphenyl)-4-n-butylmethylaminocyclohexanon, Trimethylenketalhydrochlorid,
4-(m-Hydroxyphenyl)-4-n-butylmethylaminocyclohexanon, (2,2-Dimethyltrimethylen)ketalhydrochlorid,
4-(m-Hydroxymethylen)-4-n-butylmethylaminocyclohexanon, (2-Phenyltrimethylen)ketalhydrochlorid bzw.
4-(m-Hydroxyphenyl)-4-n-butylmethylaminocyclohexanon, (2-Allyltrimethylen)ketalhydrochlorid.

Beispiel 7

Entsprechend Beispiel 2, Teil B, jedoch unter Ersatz des 4-Cyano-4-n-butylmethylaminocyclohexanon, Ethylenketals durch entsprechende Zwischenprodukte erhält man die folgenden gewünschten Verbindungen:
4-(m-Hydroxyphenyl)-4-diäthylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid,
4-(m-Hydroxyphenyl)-4-di-n-propylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid,
4-(m-Hydroxyphenyl)-4-di-n-butylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid,
4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(n-butyläthylamino)cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid bzw.
4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(N-methyl-N-cyclopropylamino)cyclohexanon, Ethylenketalhydrochlorid.

Beispiel 8

Herstellung von 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-n-propylmethylaminocyclohexanon, Ethylenketalhydrochlorid:

Entsprechend Beispiel 1, Teilen F und G, jedoch unter Ersatz des Butyrylchlorids durch eine geeignete Menge Propionylchlorid und durch Weiterverarbeitung des hierbei erhaltenen Zwischenprodukts erhält man 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-n-propylmethylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid in Form eines kristallinen Feststoffs eines Fp von 204° bis 207°C.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{18}H_{28}O_3NCl$ ergibt folgende Werte:

Berechnet:	C 63,23	H 8,25	N 4,10
Gefunden:	C 63,13	H 8,42	N 3,95

Beispiel 9

Herstellung von 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(methyl-n-pentylamino)cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid:

Entsprechend Beispiel 1, Teilen F und G, jedoch unter Ersatz des Butyrylchlorids durch Valerylchlorid (Pentanoylchlorid) und Weiterverarbeitung des hierbei erhaltenen Zwischenprodukts erhält man 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(methyl-n-pentylamino)cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid in Form einer gummiartigen Masse.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{20}H_{32}O_3NCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$ ergibt folgende Werte:

Berechnet:	C 63,68	H 8,78	N 3,70
Gefunden:	C 63,61	H 8,92	N 3,50

Beispiel 10

Herstellung von 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(N-methyl-N-β-phenyläthylamino)cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid:

Entsprechend Beispiel 1, Teilen F und G, jedoch unter Ersatz des n-Butyrylchlorids durch eine geeignete Menge Phenylacetylchlorid und Weiterverarbeitung des hierbei erhaltenen Zwischenprodukts erhält man 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(N-methyl-N-β-phenyläthylamino)cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid in Form eines amorphen Feststoffs. Durch Kernresonanzspektralphotometrie und Massenspektralphotometrie wird die vermutete Struktur bestätigt.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{23}H_{30}O_3NCl$ ergibt folgende Werte:

Berechnet:	C 71,20	H 7,80	N 3,61
Gefunden:	C 66,64	H 7,47	N 3,46

Beispiel 11

Herstellung von 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(isobutylmethylamino)cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid:

Entsprechend Beispiel 1, Teilen F und G, jedoch unter Ersatz des n-Butyrylchlorids durch eine geeignete Menge 2-Methylpropanoylchlorid und Weiterverarbeitung des hierbei erhaltenen Zwischenprodukts erhält man 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(isobutylmethylamino)cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid in Form eines kristallinen Feststoffs mit einem Fp von 203° bis 204°C.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{19}H_{30}O_3NCl$ ergibt folgende Werte:

Berechnet:	C 64,12	H 8,57	N 3,94
Gefunden:	C 64,14	H 8,66	N 4,30

Beispiel 12

Herstellung von 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(N-methyl-N-cyclopropylmethylamino)cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid:

Entsprechend Beispiel 1, Teilen F und G, jedoch unter Ersatz des n-Butyrylchlorids durch eine geeignete Menge Cyclopropancarbonylchlorid und Weiterverarbeitung des hierbei erhaltenen Zwischenprodukts erhält man 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(N-methyl-N-cyclopropylmethylamino)cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid in Form eines kristallinen Feststoffs mit einem Fp von 214° bis 215°C.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{19}H_{28}O_3NCl$ ergibt folgende Werte:

Berechnet:	C 64,48	H 7,97	N 3,96
Gefunden:	C 64,21	H 8,08	N 3,86

Beispiel 13

Teil A: 4-(m-Benzyloxyphenyl)-4-(N-methyl-N-äthylamino)cyclohexanon, Äthylenketalhydrojodid

Entsprechend Beispiel 1, Teil F, jedoch unter Ersatz des n-Butyrylchlorids durch eine geeignete Menge Acetylchlorid erhält man ein Reaktionsprodukt, das in Methylenchlorid gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 20 %iger wässriger Jodwasserstoffsäure gewaschen. Der nach dem Eindampfen der Lösung zurückbleibende feste Rückstand wird aus Methylenchlorid/Äthylacetat umkristallisiert, wobei kristallines 4-(m-Benzyloxyphenyl)-4-(N-methyl-N-äthylamino)cyclohexanon, Äthylenketalhydrojodid eines Fp von 195° bis 196,5°C erhalten wird.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{24}H_{32}JNO$ ergibt folgende Werte:

Berechnet: C 56,60 H 6,33 N 2,75
Gefunden: C 56,53 H 6,48 N 2,93

Teil B:

Bei der Hydrogenolyse der in Teil A hergestellten Verbindung über einen Katalysator erhält man das entsprechende 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(N-methyl-N-β-phenoxyäthylamino)cyclohexanon, Äthylenketal.

Beispiel 14

Teil A: 4-(m-Benzyloxyphenyl)-4-(N-methyl-N-β-phenoxyäthylamino)cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid

Entsprechend Beispiel 1, Teil F, jedoch unter Ersatz des n-Butyrylchlorids durch Phenoxyacetylchlorid erhält man 4-(m-Benzyloxyphenyl)-4-(N-methyl-N-β-phenoxyäthylamino)-cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid. Beim Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äthylacetat erhält man die reine Verbindung mit einem Fp von 173° bis 174°C.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{30}H_{34}ClNO_4$ ergibt folgende Werte:

Berechnet: C 70,92 H 6,75 N 2,76
Gefunden: C 70,81 H 7,08 N 2,62

Teil B:

Bei der Hydrogenolyse der in Teil A erhaltenen Verbindung über einen Katalysator erhält man das entsprechende 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(N-methyl-N-β-phenoxyäthylamino)-cyclohexanon, Äthylenketal.

Beispiel 15

Entsprechend Beispiel 2, Teil B, jedoch unter Ersatz des 4-Cyano-4-(methyl-n-butylamino)cyclohexanon, Ethylenketals durch ein geeignetes Zwischenprodukt erhält man: 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Trimethylenketal eines Fp von 147° bis 150°C.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{17}H_{25}NO_3$ ergibt folgende Werte:

Berechnet: C 70,07 H 8,65 N 4,81
Gefunden: C 69,67 H 8,45 N 5,07

4-(m-Hydroxyphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, (2,2-Dimethyltrimethylen)ketal.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{19}H_{29}NO_3$ ergibt folgende Werte:

Berechnet: C 71,44 H 9,15 N 4,39
Gefunden: C 70,76 H 9,22 N 4,57

4-(m-Hydroxyphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, (2-Phenyltrimethylen)ketal.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{23}H_{29}NO_3$ ergibt folgende Werte:

Berechnet: C 75,17 H 7,95 N 3,81
Gefunden: C 74,79 H 8,04 N 4,09

4-(m-Hydroxyphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, (2-Allyltrimethylen)ketal.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{20}H_{29}NO_3$ ergibt folgende Werte:

Berechnet: C 72,47 H 8,82 N 4,23
Gefunden: C 72,15 H 9,01 N 4,42

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 Behandlung 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 übermässige(n) Depressionen des zentralen Nervensystems und des respiratorischen Zentrums aufgrund einer Verabreichung von Norphin oder sonstigen morphinartigen Drogen, z. B. Hydromorphon, Oxymorphon, Methadon und Meperidin, verabreicht werden. Ferner können sie auch bei narkotikaabhängigen 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 Dosiseinheiten von 5, 10, 25, 50, 75, 100 und 200 mg angeboten. Bevorzugte Dosiseinheiten reichen von 0,05 bis 4 mg/kg Körpergewicht des Patienten.

Die Verbindungen können oral, parenteral und rektal zur systematischen 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 wirksamen Bestandteilen (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 Gelatinekapseln. 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 sprühgetrockneter 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 Polyoxyäthylenlauraläther. 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.

Hartgelatinekapseln 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-Wertänderungen im gastrointestinalen Trakt ansprechen, Polyvinylalkohol, Äthylcellulose und Mischungen aus Bienenwachs, Carnaubawachs oder Myrtenwachs mit Glycerylmonostrearat.

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

In nicht-brausenden oder schäumenden Granulaten, die vor der Einnahme gelöst und/oder suspendiert werden, verwendbare pharmakologisch akzeptable Substanzen sind beispielsweise 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 angegeben 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 Dosiseinheit 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 solange, dass während einer längeren Dauer, beispielsweise während 12 h, dem Patienten eine ausreichende Menge an aktivem Wirkstoff zur Verfügung steht.

Nicht-sprudelnde 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.

Brausgranulate und -pulver werden entweder als Einheitsdosis, 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 ge-

naue 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 nicht-schäumenden 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, wässrig-alkoholische 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 dispergiert ist. Öl-in-Wasser-Emulsionen werden zur oralen Verabreichung Wasser-in-Öl-Emulsionen vorgezogen. In Emulsionen verwendbare pharmazeutisch akzeptable Substanzen sind beispielsweise nicht-wässrige Flüssigkeiten, Emulgatoren und Konservierungsmittel. In Suspensionen sind pharmazeutisch akzeptable Suspendiermittel und Konservierungsmittel enthalten. Pharmazeutisch akzeptable Substanzen in zu flüssigen, oral zu verabreichenden Dosierungsformen wiederaufzubereitenden nicht-brausenden 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 Glyzerin, Sorbit, Äthanol und Sirup. Beispiele für Konservierungsmittel sind Glyzerin, Methyl- und Propylparaben, Benzoesäure, Natriumbenzoat und Alkohol. Beispiele für nicht-wässrige, in Emulsionen verwendbare Flüssigkeiten sind Mineralöle und Baumwollsaatöl. Beispiele für Emulgatoren sind Gelatine, Akaziengummi, Traganth, Bentonit, sowie Netzmittel, wie Polyoxyäthylensorbitanmonooleat. Suspendiermittel sind beispielsweise Natriumcarboxymethylcellulose, Pectin, Traganth, Veegum und Akaziengummi. Verdünnungs- oder Streckmittel sind beispielsweise Lactose und Rohrzucker. Süssungsmittel sind beispielsweise Rohrzucker, Sirupe, Glyzerin und künstliche Süssstoffe, 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 (Teelöffel 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, 0,4731, 0,9461 oder 3,7851, abgepackt sein.

Nicht-brausende Granulate werden in gegebenen Mengen abgepackt, so dass sie nach dem Wiederaufbereiten mit einer gegebenen Menge eines geeigneten flüssigen Trägers, in der Regel destilliertes Wasser, 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 g oder 226,8 g, abgepackt, und zwar derart, dass sie 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 nicht-wässrige Lösungen handeln.

In parenteral zu verabreichenden Zubereitungen verwendbare pharmazeutische Substanzen sind wässrige Träger, nicht-wässrige Träger, antimikrobielle Mittel, isotonische Mittel, Puffer, Antioxidantien, Lokalanästhetika, Suspendier- 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. Phiolen) 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-hydroxybenzoesäureester, Thimerosal, Benzalkoniumchlorid und Benzäthoniumchlorid. Isotonische Mittel sind beispielsweise Natriumchlorid und Dextrose. Puffer sind beispielsweise Phosphate und Zitrate. Antioxidantien sind beispielsweise Natriumbisulfat. Lokalanästhetika sind beispielsweise Procainhydrochlorid. Geeignete Suspendier- und Dispergiermittel sind beispielsweise Natriumcarboxymethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und Polyvinylpyrrolidon. Emulgiermittel sind beispielsweise Polysorbat 80 (Tween 80). Ein geeignetes Sequestriermittel 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 Mischsäure 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 Phiole.

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 Kakaobutter (Theobroma-Öl), Glyzerin/Gelatine, Carbowachs (Polyoxyäthylenglykol) und geeignete Mischungen von Mono-, Di- und Triglyzeriden 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 mehrerer 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, Promathazin und Pyrilamin.

Anwendungsbeispiele

A. Kapseln

Aus folgenden Bestandteilen:

4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid	0,5 g
Lactose	150 g
Maisstärke	25 g
Talkum	20 g
Magnesiumstearat	2,0 g

werden 1000 Doppel-Hartgelatinekapseln zur oralen Verabreichung mit jeweils 0,5 mg 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid zubereitet.

Bei der Zubereitung werden die einzelnen Bestandteile gründlich miteinander vermischt und dann in üblicher bekannter Weise eingekapselt.

Die erhaltenen Kapseln eignen sich zur Behandlung von Kopfschmerzen bei erwachsenen Personen durch orale Verabreichung von einer Kapsel alle 4 h.

In der geschilderten Weise werden ähnliche Kapseln mit 50, 75, 100 bzw. 200 mg 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid hergestellt, indem man anstatt 25 g 50, 75, 100 bzw. 200 g 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid verwendet.

B. Kapseln

Aus folgenden Bestandteilen:

4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)-

cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid	100 g
Acetylsalicylsäure	325 g
Talkum	35 g
Magnesiumstearat	2,5 g

werden 1000 Doppel-Hartgelatinekapseln zur oralen Verabreichung mit jeweils 100 mg 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid und 325 mg Acetylsalicylsäure zubereitet.

Bei der Zubereitung werden die einzelnen Bestandteile gründlich miteinander vermischt und dann in üblicher bekannter Weise eingekapselt.

Die erhaltenen Kapseln eignen sich zur Behandlung von Kopfschmerzen bei erwachsenen Personen durch orale Verabreichung von einer Kapsel alle 6h.

C. Tabletten

Aus folgenden Bestandteilen:

4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid	200 g
Lactose	125 g
Maisstärke	65 g
Magnesiumstearat	2,5 g
helle flüssige Vaseline	3 g

werden 1000 Tabletten zur oralen Verabreichung mit jeweils 200 mg 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid zubereitet.

Bei der Zubereitung der Tabletten werden die einzelnen Bestandteile gründlich miteinander vermischt und in Stücke überführt. Die Stücke werden durch Hindurchpressen durch ein Sieb Nr. 16 zerkleinert. Das hierbei erhaltene Granulat wird dann zu Tabletten mit jeweils 200 mg 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid gepresst.

Die erhaltenen Tabletten eignen sich zur Behandlung von Arthritisschmerzen bei erwachsenen Personen durch orale Verabreichung von einer Tablette alle 4h.

D. Tabletten

Aus folgenden Bestandteilen:

4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid	100 g
Chlorphenesincarbamat	400 g
Lactose	50 g
Maisstärke	50 g
Calciumstearat	2,5 g
helle flüssige Vaseline	5 g

werden 1000 oral zu verabreichender Tabletten mit 100 mg 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid und insgesamt 400 mg Chlorphenesincarbamat zubereitet.

Bei der Zubereitung der Tabletten werden die einzelnen Bestandteile zunächst gründlich gemischt und in Stücke überführt. Die Stücke werden durch Hindurchpressen durch ein Sieb Nr. 16 zerkleinert. Das hierbei erhaltene Granulat wird dann zu Tabletten mit jeweils 100 mg 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid und 400 mg Chlorphenesincarbamat gepresst.

Die erhaltenen Tabletten eignen sich zur Behandlung schwacher Rückenschmerzen durch orale Verabreichung von einer Tablette alle 6h.

E. Oral zu verabreichender Sirup

Aus folgenden Bestandteilen:

4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid	20 g
Zitronensäure	2 g
Benzoesäure	1 g
Rohrzucker	700 g
Traganth	5 g
Zitronenöl	2 ml
mit entionisiertem Wasser aufgefüllt auf	1000 ml

werden 1000 ml einer wässrigen Suspension zur oralen Verabreichung mit jeweils 100 mg 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid pro 5 ml zubereitet.

Bei der Zubereitung des Sirups werden zunächst die Zitronensäure, die Benzoesäure, der Rohrzucker, der Traganth und das Zitronenöl in einer zur Herstellung einer Lösung von 850 ml ausreichenden Menge Wasser gelöst. Danach wird das 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid bis zur gleichmässigen Verteilung in den Sirup eingerührt. Nun wird mit dem restlichen Wasser auf 1000 ml aufgefüllt.

Der erhaltene Sirup eignet sich zur Behandlung von Kopfschmerzen bei erwachsenen Personen in einer Dosis von einem Teelöffel viermal pro Tag.

F. Parenteral zu verabreichende Lösung

Aus folgenden Bestandteilen:

4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid	25 g
Lidocainhydrochlorid	4 g
Methylparaben	2,5 g
Propylparaben	0,17 g
mit zu Injektionszwecken geeignetem Wasser aufgefüllt auf	1000 ml

wird eine zum intramuskulären Gebrauch verwendbare sterile wässrige Lösung mit 25 mg 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid pro 1 ml zubereitet.

Bei der Zubereitung der injizierbaren Lösung werden die Bestandteile zunächst in Wasser gelöst, worauf die Lösung filtrationssterilisiert wird. Die sterile Lösung wird in Phiolen abgefüllt, worauf diese versiegelt werden.

G. Suppositorien zur rektalen Verabreichung

Aus folgenden Bestandteilen:

4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid	100 g
Propylenglykol	162,5 g
mit Polyäthylenglykol 4000 aufgefüllt auf	2500 g

werden 1000 Suppositorien eines Gewichts von jeweils 2,5 g mit 100 mg 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid zubereitet.

Bei der Zubereitung wird zunächst das 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on, Äthylenketalhydrochlorid in das Propylenglykol eingetragen, worauf die Mischung solange vermahlen wird, bis das Pulvergemisch fein zerteilt und gleichmässig dispergiert ist. Danach wird das Polyäthylenglykol 4000 aufgeschmolzen und langsam unter Rühren mit der Propylenglykoldispersion versetzt. Nun wird die Suspension in ungekühlte Formen bei einer Temperatur von 40° C eingegossen. In den Formen wird die Masse sich abkühlen und verfestigen gelassen, worauf die erhaltenen Suppositorienformlinge entformt und in eine Folie eingeschweisst werden.

Die Suppositorien eignen sich zur Behandlung von Kopfschmerzen durch rektales Einführen von einem Suppositorium alle 6h.

Entsprechend Beispielen A bis G werden unter Ersatz des 4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on, Ethylenketalhydrochlorids durch:

4-(Methyl-n-butylamino)-4-(m-hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on, Äthylenketal, freie Base;

4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(n-propylmethylamino)cyclohexanon, Äthylenketal, freie Base;

4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(n-propylmethylamino)cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid;
4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(methyl-n-pentylamino)cyclohexanon, Äthylenketal, freie Base;
4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(methyl-n-pentylamino)cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid;
4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(isobutylmethylamino)cyclohexanon, Äthylenketal, freie Base;
4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(isobutylmethylamino)cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid;
4-(m-Hydroxyphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Trimethylenketal;
ähnliche Arzneimittel zubereitet.

Anwendungsbeispiel H

Die gemäss den Anwendungsbeispielen A bis G hergestellten Arzneimittel lassen sich zur Ermittlung einer Narkotikumabhängigkeit durch Hervorrufen von Entziehungssymptomen bei Drogenabhängigen verwenden. Sie eignen sich auch zur Bekämpfung von durch Morphin oder verwandte Analgetika hervorgerufenen Depressionen des respiratorischen Zentrums und Zentralnervensystems.

Obwohl die neuen Verbindungen eine analgetische Wirkung entfalten, vermindert ihre zusätzliche Aktivität als Narkotikaantagonisten die Gefahr der Suchterzeugung durch den jeweiligen Wirkstoff beträchtlich. Man kann sagen, dass die Narkotikaantagonismuswirkung der Verbindungen gemäss der Erfindung als internes Sicherheitsventil bezüglich einer Verringerung bzw. Mässigung inherenter Eigenschaften einer physischen Abhängigkeit von dem betreffenden Medikament aufgrund seiner narkotikumartigen analgetischen Wirkung wirkt. Man kann folglich sowohl die freien Basen als auch die Salze zur Erzeugung einer narkotikumartigen Analgesie mit minimalem Risiko einer physischen Abhängigkeit zum Einsatz bringen.