CH 630 914 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 319/06
C 07 D 405/06

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

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) **630 914**

(21) Gesuchsnummer: 8058/79

(62) Teilgesuch von: 17208/73

(22) Anmeldungsdatum: 07.12.1973

(30) Priorität(en): 08.12.1972 US 313221

(24) Patent erteilt: 15.07.1982

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.07.1982

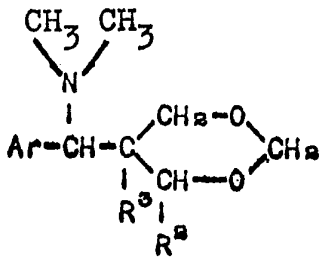
(73) Inhaber:
Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)

(72) Erfinder:
Richard Nolan Booher, Indianapolis/IN (US)

(74) Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen m-Dioxanverbindungen.

(57) Neue m-Dioxanverbindungen der Formel I



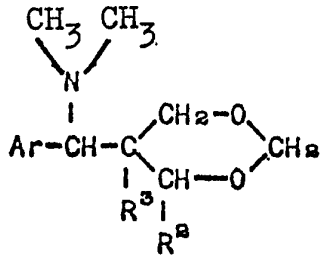
I

werden hergestellt, indem man ein entsprechendes primäres Amin mit Formaldehyd und Ameisensäure umsetzt.

Durch partielle Entmethylierung der Dimethylaminverbindungen der Formel I mit Diäthylazodicarboxylat können die neuen Monomethylamine erhalten werden.

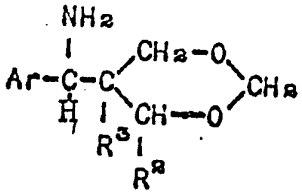
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen m-Dioxanverbindungen der Formel I



I

in welcher einer der Reste
R^2 und R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet, während der andere der Reste R^2 und R^3 entweder ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist, und
Ar ein Phenylrest, ein Halogenphenylrest, ein Methoxy-phenylrest, ein Methylphenylrest, ein Trifluormethylphenylrest, ein Acetoxyphenylrest, ein Benzyloxyphenylrest oder der 3-Pyridylrest ist,
bzw. von Salzen der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



(II)

in welcher
R^2, R^3 und Ar die gleiche Bedeutung aufweisen wie in Formel I,
mit Formaldehyd und Ameisensäure umsetzt, und die erhaltenen Verbindungen der Formel I in freier Form oder in Form von deren Salzen isoliert.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindungen der Formel I in Form von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen herstellt.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die hergestellte Verbindung der Formel I das N,N-Dimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin ist.

4. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die hergestellte Verbindung der Formel I das N,N-4-Trimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin ist.

5. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das N,N-5-Trimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin herstellt.

6. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das N,N-Dimethyl-α-(3-pyridyl)-m-dioxan-5-methylamin herstellt.

7. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das N,N-Dimethyl-α-(4-chlorphenyl)-m-dioxan-5-methylamin herstellt.

8. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das N,N-Dimethyl-α-(2,4-dichlorphenyl)-m-dioxan-5-methylamin herstellt.

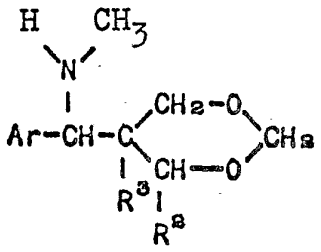
9. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das N,N-Dimethyl-α-(4-fluorphenyl)-m-dioxan-5-methylamin herstellt.

10. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das N,N-Dimethyl-α-(4-benzyloxyphenyl)-m-dioxan-5-methylamin herstellt.

11. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das N,N-Dimethyl-α-(4-acetoxyphenyl)-m-dioxan-5-methylamin herstellt.

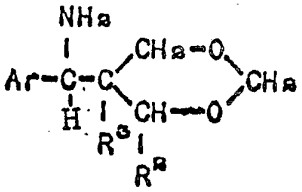
12. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das N,N-Dimethyl-α-(4-methylphenyl)-m-dioxan-5-methylamin herstellt.

13. Verfahren zur Herstellung von neuen m-Dioxanverbindungen der Formel III



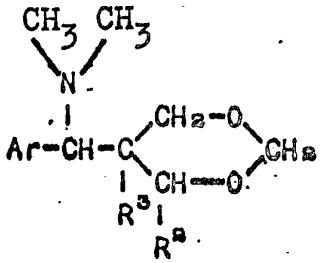
(III)

in welcher
einer der Reste R^2 und R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet, während der andere der Reste R^2 und R^3 entweder ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist, und
Ar ein Phenylrest, ein Halogenphenylrest, ein Methoxy-phenylrest, ein Methylphenylrest, ein Trifluormethylphenylrest, ein Acetoxyphenylrest, ein Benzyloxyphenylrest oder der 3-Pyridylrest ist,
bzw. von Salzen der Verbindungen der Formel III, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



(II)

in welcher
R^2, R^3 und Ar die gleiche Bedeutung aufweisen wie in Formel III,
mit Formaldehyd und Ameisensäure umsetzt, und dabei Verbindungen der Formel I



I

erhält, und diese dann einer partiellen Entmethylierung mit Diäthyl-azo-dicarboxylat unterwirft, und die erhaltenen Verbindungen der Formel III in freier Form oder in Form von deren Säureadditionssalzen isoliert.

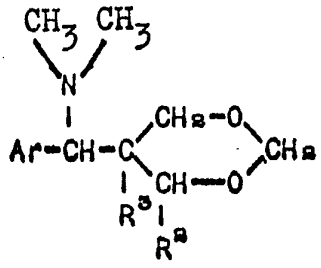
14. Verfahren nach Patentanspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindungen der Formel III in Form von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen herstellt.

15. Verfahren nach Patentanspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass die hergestellte Verbindung der Formel III das N-Methyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin ist.

16. Verfahren nach Patentanspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass die hergestellte Verbindung der Formel III das N-Methyl-α-(3-pyridyl)-m-dioxan-5-methylamin ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen m-Dioxanderivaten sowie deren Säureadditionssalzen. Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten neuen Verbindungen besitzen starke analgetische Eigenschaften.

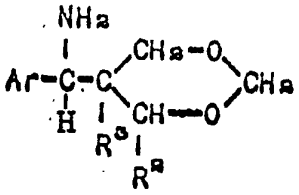
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von neuen m-Dioxanverbindungen der Formel I



I

in welcher einer der Reste
R^2 und R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet, während der andere der Reste R^2 und R^3 entweder ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist, und
Ar ein Phenylrest, ein Halogenphenylrest, ein Methoxy-phenylrest, ein Methylphenylrest, ein Trifluormethylphenylrest, ein Acetoxyphenylrest, ein Benzyloxyphenylrest oder der 3-Pyridylrest ist,
bzw. von Salzen der Verbindungen der Formel I.

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



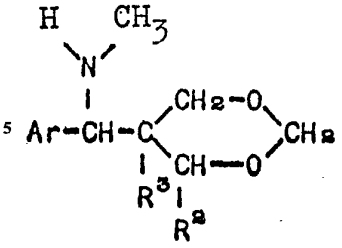
(II)

in welcher
R^2, R^3 und Ar die gleiche Bedeutung aufweisen wie in Formel I,
mit Formaldehyd und Ameisensäure umsetzt, und die erhaltenen Verbindungen der Formel I in freier Form oder in Form von deren Salzen isoliert.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten neuen Verbindungen der Formel I sollen insbesondere als Wirkstoffe zur Herstellung analgetischer Mittel eingesetzt werden. Wenn man die Verbindungen in Form ihrer Salze isoliert, dann werden vorzugsweise pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze hergestellt.

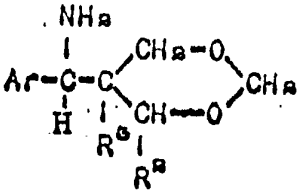
Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel I können einer partiellen Entmethylierung mit Diäthylazodicarboxylat unterworfen werden, wobei man dann ebenfalls neue Verbindungen erhält, die sich von denjenigen der Formel I dadurch unterscheiden, dass an das Stickstoffatom nur eine Methylgruppe gebunden ist, während die andere Methylgruppe durch Wasserstoff ersetzt ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von neuen m-Dioxanverbindungen der Formel III



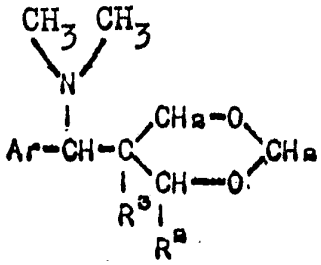
(III)

in welcher
einer der Reste R^2 und R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet, während der andere der Reste R^2 und R^3 entweder ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist, und
Ar ein Phenylrest, ein Halogenphenylrest, ein Methoxy-phenylrest, ein Methylphenylrest, ein Trifluormethylphenylrest, ein Acetoxyphenylrest, ein Benzyloxyphenylrest oder der 3-Pyridylrest ist,
bzw. von Salzen der Verbindungen der Formel III, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel II



(II)

in welcher
R^2, R^3 und Ar die gleiche Bedeutung aufweisen wie in Formel III,
mit Formaldehyd und Ameisensäure umsetzt, und dabei Verbindungen der Formel I



I

erhält, und diese dann einer partiellen Entmethylierung mit Diäthyl-azo-dicarboxylat unterwirft, und die erhaltenen Verbindungen der Formel III in freier Form oder in Form von deren Säureadditionssalzen isoliert.

Die nach diesem zuletzt genannten Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel II weisen im wesentlichen die gleichen antiallergischen Eigenschaften auf, wie die Verbindungen der Formel I. Auch in diesem Fall sollen dann, wenn die Verbindungen der Formel III in Form von Salzen isoliert werden, vorzugsweise annehmbare Säureadditionssalze hergestellt werden.

Die zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens benötigten Ausgangsmaterialien der Formel II können mit Vorteil aus einem entsprechenden Keton durch Umsetzung mit Hydroxylamin und Reduktion des Oximes hergestellt werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I, bzw. III, sollen insbesondere als Wirkstoffe zur Schmerzbekämpfung eingesetzt werden. Bei der Testung der neuen Verbindungen der Formeln I und III bezüglich ihrer analgetischen Wirksamkeit hat es sich herausgestellt, dass diejenigen Verbindungen, in welchen Ar ein Halogenphenylrest, ein Methoxyphenylrest, ein Methylphenylrest, ein Trifluormethylphenylrest, ein Ace-

toxyphenylrest oder ein Benzyloxyphenylrest ist, in welchen die entsprechenden Substituenten sich in der Orthostellung oder der Parastellung des Phenylkernes befinden, eine wesentlich bessere analgetische Wirksamkeit aufweisen als diejenigen Verbindungen der Formel I, bzw. III, in welchen entsprechende Substituenten am Phenylrest in der Metastellung zu finden sind. Dementsprechend sind von den neuen Verbindungen der Formel I, bzw. III, mit Ar in der Bedeutung der genannten substituierten Phenylreste diejenigen bevorzugt, in welchen die fraglichen Substituenten ausschliesslich in der Orthostellung oder der Parastellung des Phenylkernes zu finden sind.

Bei der Schmerzbekämpfung weisen Morphin und die synthetischen Ersatzstoffe dafür, wenn sie in äquianalgetischen Dosierungen eingesetzt werden, etwa die gleichen Gefahren bezüglich einer Gewöhnung an diee Stoffe und das gleiche Ausmass an unerwünschten Nebeneffekten auf. Trotzdem gibt es Patienten, bei denen bei einem dieser Medikamente Nebenerscheinungen auftreten, während sie bei anderen derartigen Medikamenten fehlen. Aus diesem Grunde sind die Ersatzstoffe für das Morphin wertvolle Ergänzungen bei der therapeutischen Behandlung. Wenn ein Schmerz vermutlich nur von kurzer Dauer ist, beispielsweise bei diagnostischen Verfahren, bei der Cystoscopie und bei orthopädischen Eingriffen und ähnlichen Behandlungen, dann kann ein Medikament, das zu einer kürzer dauernden Schmerzlinderung führt, vorteilhafter sein als Morphin oder Methadon.

Verschiedene Verbindungen, die ein 1,3-Dioxolan-Grundgerüst in ihrem chemischen Aufbau enthalten, werden in der Literatur als Verbindungen mit analgetischer Wirksamkeit beschrieben. Dexoxadrol, d-2,2-Diphenyl-4-(2-piperidyl)-1,3-dioxolan-Hydrochlorid ist ein mildes Analgetikum, das eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von psychotomimetischen Nebeneffekten aufweist, wie dies von Lasagna und Pearson in Proc. Soc. Exp. Biol. M.Y. 118, 352 (1965) beschrieben ist. N,N,2-Trimethyl-1,3-dioxolan-4-methylamin ist ebenfalls ein mildes Analgetikum mit cholinergischen Nebeneffekten, wie dies von McClure in Arch. int. Pharmacodyn. 179, 154 (1969) beschrieben wird.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Amine werden nach der Bezeichnungsweise benannt, die in Chemical Abstracts, «The Naming and Indexing of Chemical Compounds», Abschnitt 259, empfohlen wird. Cyclische Verbindungen, bei denen die Aminogruppe von dem Ring, nämlich dem Dioxanring, durch eine aliphatische Kette getrennt ist, werden unter Verwendung eines zusammengesetzten chemischen Namens benannt, wie dies beispielsweise beim m-Dioxan-5-methylamin der Fall ist. Der griechische Buchstabe α wird verwendet, um die Stellung zu bezeichnen, die der Aminogruppe am nächsten ist.

Unter dem Ausdruck «Halogenphenyl» versteht man Phenylreste, die mit Halogenatomen substituiert sind, wie zum Beispiel der 2-Chlorphenyl-, 4-Chlorphenyl-, 2,4-Dichlorphenyl- und der 4-Fluorphenyl-rest. Unter dem Ausdruck «Methylphenyl» versteht man Phenylreste, die als Substituenten Methylgruppen aufweisen, wie zum Beispiel die 2-Methylphenyl-, oder 4-Methylphenyl-reste. Unter dem Ausdruck «Trifluormethyl-phenyl» versteht man Phenylreste, die Trifluormethylgruppen als Substituenten tragen, wie zum Beispiel die Reste 2-Trifluormethylphenyl und 4-Trifluormethylphenyl.

Der Ausdruck «Methoxyphenyl» bezieht sich auf Phenylreste, die als Substituenten Methoxygruppen tragen, wie zum Beispiel der 4-Methoxyphenylrest.

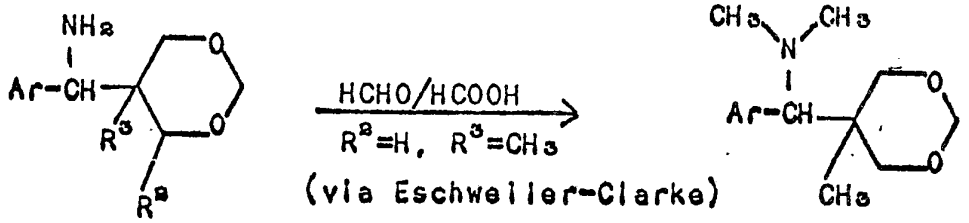
Als Beispiel für einen Acetoxyphenylrest sei der 4-Acetoxyphenylrest genannt.

Ein bevorzugtes Beispiel für einen Benzyloxyphenylrest ist der 4-Benzyloxyphenylrest.

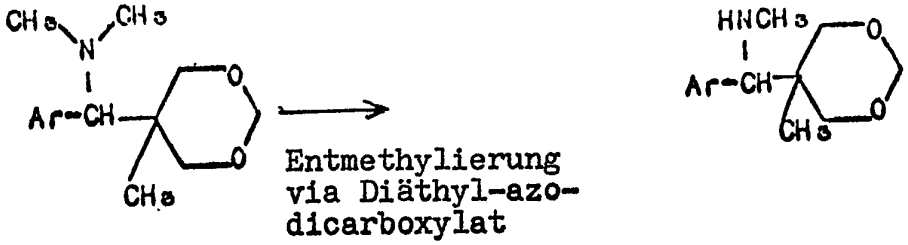
Wie bereits erwähnt wurde, können die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten neuen Verbindungen der Formel I bzw. III auch in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze verwendet werden. Dabei sind unter dem Ausdruck «pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze» diejenigen Salze zu verstehen, die mit solchen Säuren gebildet werden, die die Toxizität der gesamten Verbindung gegenüber warm-blütigen Tieren nicht erhöhen. Ansonsten ist im allgemeinen die Art der salzbildenden Gruppe nicht kritisch, obwohl in manchen Fällen ein bestimmtes Anion zu bestimmten Vorteilen führen kann, beispielsweise zu einer leichten Löslichkeit der Verbindung, zu einer leichten Kristallisierbarkeit der Verbindung und ähnlichem. Beispiele für geeignete pharmazeutisch annehmbare Säuren sind Mineralsäuren, wie zum Beispiel die Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Salpetersäure, sowie ferner auch Carbonsäuren wie Essigsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Weinsäure und ähnliche Säuren.

Wie bereits erwähnt wurde, können die Ausgangsmaterialien der Formel II mit Vorteil dadurch hergestellt werden, dass man das weiter vorne angegebene Keton der Formel IV mit Hydroxylamin zu dem entsprechenden Oxim umsetzt und reduziert, z. B. in Anwesenheit eines Hydrierungskatalysators. Wenn in den Ausgangsmaterialien der Formel II ferner der Rest R^2 ein Wasserstoffatom ist und der Rest R^3 die Bedeutung einer Methylgruppe aufweist, dann erfolgt also diese Herstellung so, dass man als Keton der Formel IV das 5-Benzoyl-5-methyl-m-dioxan verwendet und dieses mit Hydroxylamin umsetzt. Dabei kann natürlich der Phenylrest dieser 5-Benzoylverbindung entsprechende Substituenten tragen, d. h. er hat die Bedeutung des Restes Ar wie er in Formel I angegeben wurde, d. h. dieser Rest kann ein unsubstituierter Phenylrest, ein Halogenphenylrest, ein Methoxyphenylrest, ein Methylphenylrest, ein Trifluormethylphenylrest, ein Acetoxyphenylrest oder ein Benzyloxyphenylrest sein. Die so erhaltenen Oximderivate des gegebenenfalls im Benzoylteil sustituierten 5-Benzoyl-5-methyl-m-dioxanes werden reduziert, z. B. in Anwesenheit eines Hydrierungskatalysators und Wasserstoff, wobei man die entsprechenden α-Aryl-5-methyl-m-dioxan-5-methylamine erhält.

Die Umsetzung dieser Ausgangsmaterialien der Formel II unter Bildung der am Stickstoffatom dimethylierten Verbindungen der Formel I mit Formaldehyd und Ameisensäure wird zweckmässigerweise unter den Bedingungen der Eschweiler-Clarke-Reaktion durchgeführt, wobei man die α-Aryl-N,N-5-trimethyl-m-dioxan-5-methylamine der Formel I erhält. Die Reaktionsfolge wird an dem unten angegebenen Schema veranschaulicht:



Aus den so erhaltenen Verbindungen der Formel I, in welchen Ar die im Zusammenhang mit Formel I angegebene Bedeutung besitzt, können dann die Verbindungen der Formel III hergestellt werden, indem man eine partielle Entmethylierung am Stickstoffatom durchführt. Bei dieser partiellen Entmethylierung werden die nach dem obigen Reaktionsschema als Endprodukte erhaltenen α-Aryl-N,N,5-trimethyl-m-dioxan-5-methylamine, in denen natürlich der Arylrest Ar die in Formel I angegebenen Substituenten tragen kann, mit Diäthylazodicarboxylat umgesetzt. Diese Reaktion sei anhand des folgenden Reaktionsschemas erläutert:



Gemäss der hier erläuterten speziellen Ausführungsart werden solche Ausgangsmaterialien der Formel II, in welchen R^2 ein Wasserstoffatom und R^3 eine Methylgruppe ist, wobei der Rest Ar die Bedeutung eines unsubstituierten Phenylrestes besitzt, hergestellt, indem man Propiophenon und Paraformaldehyd in Anwesenheit von Bortrifluoridätherat umsetzt, wobei man das entsprechende Keton der Formel IV, nämlich das 5-Benzoyl-5-methyl-m-dioxan erhält. Dieses so hergestellte 5-Benzoyl-5-methyl-m-dioxan wird dann mit Hydroxylamin in Äthanol umgesetzt, wobei man das Oxim des 5-Benzoyl-5-methyl-m-dioxans erhält. Dieses Oxim wird dann mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran reduziert, wobei man nach einer Isolation durch Säure-Basen-Extraktion das entsprechende Ausgangsmaterial der Formel II, nämlich das 5-Methyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methyl-amin erhält.

Dieses Amin der Formel II wird dann nach dem erfindungsgemässen Verfahren mit Formaldehyd und Ameisensäure unter den Bedingungen der Eschweiler-Clarke-Reaktion umgesetzt, wobei man das N,N.5-Trimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methyl-amin erhält, das als Hydrochloridsalz isoliert wird.

Man sieht, dass die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel I und die daraus durch partielle Entmethylierung erhältlichen Verbindungen der Formel III mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom aufweisen, das von dem entsprechend substituierten Methylamin (einer der Substituenten des Methylamines ist der Rest Ar, der andere der Rest des m-Dioxanes) stammt. Dementsprechend sind zwei verschiedene Formen jeder dieser Verbindungen der Formel I, bzw. III, möglich, die ein enantiomeres Paar darstellen, wobei diese beiden Enantiomeren unter Gewinnung der entspechenden Dextro-Form und Levo-Form getrennt werden können. Wenn die Substitution an einer unsymmetrischen Stellung des m-Dioxan-Kernes auftritt, nämlich der 4-Stellung, also Verbindungen der Formel I hergestellt werden, in welchen der Rest R^2 die Bedeutung einer Methylgruppe aufweist, dann weisen diese Verbindungen zwei zusätzliche asymmetrische Kohlenstoffatome auf. In diesem Fall sind acht verschiedene Formen jeder einzelnen Verbindung möglich. Die optische Auftrennung derartiger Mischungen führt dann zu analgetisch aktiven reinen Enantiomeren. Die optische Auftrennung einer analgetisch wirksamen Verbindung, die drei asymmetrische Zentren aufweist, ist eine schwierige Aufgabe, die zur Trennung von vier diastereoisomeren Paaren führt. Obwohl es vorzuziehen ist, zu analgetischen Zwecken reine isomere Formen heranzuziehen, so sind dennoch die racemischen Mischungen zu den hier erwähnten Zwecken in Übereinstimmung mit dem entsprechenden Gehalt an Analgetika gut geeignet. Alle nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Verbindungen zeigen in Form ihrer racemischen Mischungen eine analgetische Wirksamkeit. Für den Fachmann ist es klar, dass in derartigen Mischungen die pharmakologische Aktivität häufig in einem grösseren Ausmass oder überhaupt vollständig auf eine der in dieser Mischung enthaltenen stereoisomeren Formen zurückzuführen ist.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsart der Erfindung wird das dl-N,N-Dimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin wieder gelöst, um analgetisch aktives l-N,N-Dimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin herzustellen, und zwar indem man die Trennung unter Verwendung von Dibenzoyl-l-weinsäure-monohydrat durchführt. Das dl-N,N-Dimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin wird in Essigsäureäthylester gelöst und diese Lösung wird mit einem halben molaren Äquivalent an Dibenzoyl-l-weinsäure-monohydrat, ebenfalls in Essigsäureäthylester gelöst, behandelt. Sofort fällt das Salz aus der Lösung aus. Das Umkristallisieren wird erreicht, indem man Methanol zugibt und im Wasserbad erwärmt. Man lässt vollständig auskristallisieren, indem man über Nacht stehenlässt. Das Salz der Weinsäure wird dann isoliert und aus Essigsäureäthylester unter Verwendung der geringst möglichen Menge an Methanol, die zur Durchführung der Lösung benötigt wird, umkristallisiert. Das kristalline Salz wird isoliert und man kristallisiert noch einmal um, um das reine Salz des l-N,N-Dimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamins mit der Dibenzoyl-l-weinsäure zu isolieren. Dieses Salz des l-N,N-Dimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamins der Dibenzoyl-l-weinsäure wird dann in destilliertem Wasser suspendiert und man macht alkalisch, indem man eine Ammoniumhydroxidlösung zugibt. Die basische Mischung wird mit Äther extrahiert. Der ätherische Extrakt wird gewaschen und getrocknet und schliesslich eingedampft, wobei man einen festen Rückstand erhält. Der Feststoff ist das entsprechende l-Amin und dieses wird in Äther aufgenommen und mit Chlorwasserstoffgas behandelt, wobei man nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Essigsäureäthylester das l-N,N-Dimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid in reiner Form erhält.

Die analgetische Aktivität typischer nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellter Verbindungen wurde nach zwei standardisierten Tierversuchverfahren geprüft. Das sogenannte Testverfahren der sich krümmenden Mäuse wurde in der Weise modifiziert, dass die Häufigkeit der Krümmungen [Hendershot und Sorsaith, J. Pharm. Exp. Ther. 125, 237 (1959)] nach intraperitonealer Verabreichung von 0,6%iger Essigsäure [Koster et al., Fed. Proc. Soc. Expt. Biol. 18, 412 (1959)] beobachtet wurde. Die Mäuse waren Cox Normalmännchen mit einem Gewicht von 20 bis 22 g. Die Zahl der Krümmungen (Kontorsionen) wurde für jeweils 5 Mäuse während einer Periode von 5 bis 15 Minuten nach der

Essigsäurebehandlung bestimmt. Die prozentuale Verminderung der Reaktionsfähigkeit, die auf die Drogenbehandlung zurückzuführen war, wurde durch Vergleiche mit Mäusen eines Kontrollversuches bestimmt.

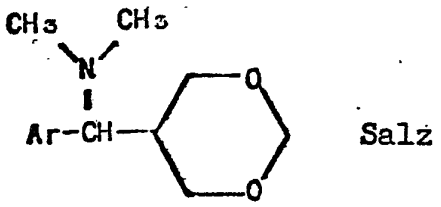
Die andere analgetische Testmethode war der Rattenschwanz-Zuckungstest, der von Robbins, J. Amer. Pharm. Assoc. Sci.,Ed., 44, 497 (1955) beschrieben worden ist. Die Ratten waren Sprague-Dawley-Weibchen mit einem Gewicht von 70 bis 90 g. Der Test lässt sich kurz wie folgt beschreiben: Der Rattenschwanz wurde auf einem Schwanzhalter bekannter Temperatur in der Nähe eines Nichrom-Wiederstandsdrahtes, durch welchen ein Strom fliessen konnte, gehalten. Ein Schalter wurde benützt, um den Stromfluss einzuleiten und somit die Hitzeentwicklung im Draht, und gleichzeitig wurde eine Stoppuhr in Gang gesetzt. Wenn eine Zuckung des Schwanzes durch den Versuchsleiter festgestellt wurde, wurde der Schalter wieder geöffnet und die Latentzeit der physischen Reaktion wurde aufgezeichnet und als «Reaktionszeit» benannt. Der Schwanz der Ratten wurde in der Nähe des Hitzedrahtreizes während einer maximalen Zeit von 30 Sekunden belassen. 20 Ratten wurden in Gruppen in zufälliger Auswahl getestet. Mindestens 5 Ratten wurden für jede Behandlung eingesetzt, und jede Ratte wurde nur einmal mit der Droge behandelt und auch nur einmal getestet.

Die folgende Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse typischer erfindungsgemässer Verbindungen in ihrer Wirkung als Analgetika, charakterisiert durch die oben angeführten Verfahren.

Die ersten vier Kolonnen der Tabelle 1 beschreiben die im einzelnen gestesteten Verbindungen. Die nächsten 8 Kolonnen geben die Mäuse-Kontorsionsresultate und die Rattenschwanz-Zuckungstestresultate sowohl bei oraler als auch bei subkutaner Verabreichung. Die Kolonnen mit der Überschrift PT («Zeit des maximalen analgetischen Effektes»; «Peak Analgesic Time») gibt die Zeit in Minuten an, welche nach der Verabreichung verstreicht, bis die maximale analgetische Wirkung gegenüber Reizen gemessen wird. Die Kolonnen mit der Überschrift «ED_{50} (mg/kg)» geben die Dosierungen (ED_{50}) in mg pro kg Körpergewicht (mg/kg) an, welche einen signifikanten, bis zu einem Maximum steigenden analgetischen Effekt bei 50% der Testtiere erzeugen.

Tabelle 1

In vivo-Test der analgetischen Wirksamkeit von m-Dioxan-5-methylaminen



Salz

Formel			Mäuse-Kontorsion				Rattenschwanz-Zuckung			
			Subkutan		Oral		Subkutan		Oral	
Form	Ar	Salz	PT* (min.)	ED_{50} (mg./kg.)	PT (min.)	ED_{50} (mg./kg.)	PT (min.)	ED_{50} (mg./kg.)	PT (min.)	ED_{50} (mg./kg.)
dl	C_6H_5	HCl	15	15	45	28	15	4,5	15	27
l	C_5H_5	HCl	15	6	15	16	15	7,0	15	10 to 20
dl	4-CH_3-C_6H_4	Maleate	30	20	45	110	30	8,0	45	60
dl	3-Pyridyl	2HCl	30	10	30	25	15	7,0	15	7,0

* PT ist diejenige Zeit, die bis zur maximalen analgetischen Wirkung verstreicht.

Andere Verbindungen der Formel I, bzw. III, haben vergleichbare analgetische Aktivität, obwohl die Dosis die benötigt wird um analgetische Wirkung zu erzielen, von Verbindung zu Verbindung schwankt. Darüber hinaus ist die Zeit für die maximale analgetische Wirkung etwas von der Art der Verbindung abhängig. Viele der hier zur Verfügung gestellten Verbindungen sind kurze Zeit wirksam und dies ist ein Vorteil wenn Schmerzen kurzer Dauer erwartbar sind. Die hier beschriebenen Verbindungen sind von relativ geringer Toxizität bis nicht-toxisch in ihren analgetisch wirksamen Dosierungen, da diese tief sind gegenüber der Dosierung, bei welcher toxische Effekte auftreten. Bei manchen der Verbindungen bildet sich nur langsam ein Gewöhnungseffekt heraus, und die physische Abhängigkeitsbildung (Suchtbildung) ist minimal.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel I, bzw. die daraus erhältlichen Verbindungen der Formel III, sind bei oraler Verabreichung wirksam und deshalb ist diese Verabreichungsform bevorzugt. Diese Verbindungen können bei nicht-toxischen Dosierungen zwischen etwa 1 und 200 mg pro Kilogramm Körpergewicht in einer einzigen Dosis oder in Form wiederholter Dosierungen bis zum erwünschten Grad des therapeutischen Resultates angewandt werden. Bei der oralen Verabreichung kann die Verbindung in verschliessbare Gelatinkapseln entweder mit oder ohne übliche pharmazeutische Träger- oder Streckmaterialien eingebracht werden. Die Verbindungen können ebenso vermischt mit verschiedensten Trägermaterialien und pharmazeutischen Hilfsstoffen, Bindern und ähnlichem in Tabletten verpresst werden. Darüber hinaus ist es ebenso möglich, die Verbindungen oral in Form einer wässrigen Suspension ihrer Säureadditionssalze zu verabreichen.

Typische Beispiele für nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellte Verbindungen der Formel I sind die folgenden:

α-(4-Acetoxyphenyl)-N,N-dimethyl-m-dioxan-5-methylamin,
α-(4-Benzyloxyphenyl)-N,N-dimethyl-m-dioxan-5-methylamin,
N,N-Dimethyl-α-(4-chlorphenyl)-m-dioxan-5-methylamin,
N,N-Dimethyl-α-(2,4-dichlorphenyl)-m-dioxan-5-methylamin,
N,N-Dimethyl-α-(4-trifluormethylphenyl)-m-dioxan-5-

methylamin,
N,N-Dimethyl-α-(4-fluorphenyl)-m-dioxan-5-methylamin,
N,N.-Dimethyl-α-(3-methoxyphenyl)-m-dioxan-5-methylamin,
N,N,4-Trimethyl-α-(3-pyridyl)-m-dioxan-5-methylamin,
N,N,5-Trimethyl-α-(3-pyridyl)-m-dioxan-5-methylamin,

sowie die entsprechenden pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze der genannten Verbindungen.

Typische Beispiele für Verbindungen der Formel III, die durch partielle Entmethylierung entsprechender Verbindungen der Formel I erhältlich sind, sind die folgenden Verbindungen:

N-Methyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin,
N-Methyl-α-(3-pyridyl)-m-dioxan-5-methylamin,
bzw. die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

Die Erfindung sei nun anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Herstellung von N,N,5-Trimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methyl-amin-Hydrochlorid

A) 5-Benzoyl-5-methyl-m-dioxan:

9 g Paraformaldehyd (0,30 Mol) wurden in 100 ml Acetonitril unter Erwärmen gelöst und es wurden 13,4 g (0,10 Mol) Propiophenon zu der Mischung zugesetzt. Die Mischung wurde sodann in einem Eisbad gekühlt und es wurden 15 g (0,10 Mol) Bortrifluorid-ätherat tropfenweise bei ca. 0°C zugesetzt. Die Lösung wurde trübe. Die trübe Mischung wurde durch Aufkochen während etwa 15 Minuten auf dem Wasserbad geklärt. Die gekochte Lösung wurde in eine Mischung aus Eis und gesättigter Natriumbicarbonatlösung eingerührt. Die bernsteinfarbene Schicht wurde von der wässrigen Schmelze abgetrennt und mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, wodurch man 17 g eines Öles erhielt. Das Öl wurde destilliert und die Fraktion mit einem Siedepunkt von 120 bis 130°C (0,40 Torr) wurde gesammelt. Eine wieder destillierte Fraktion mit einem Siedepunkt von 118 bis 122°C (0,40 Torr) kristallisierte. Die Ausbeute an 5-Benzoyl-5-methyl-m-dioxan betrug nach Umkristallisieren aus Aceton-Hexan 2,1 g und zeigte einen Schmelzpunkt von 84°C.

Die Elementaranalyse zeigte die folgenden Ergebnisse:

$C_{12}H_{14}O_3$:

Ber.: C 69,88; H 6,84
Gef.: C 70,08; H 6,62

B) 5-Benzoyl-5-methyl-m-dioxan-oxim:

2 g 5-Benzoyl-5-methyl-m-dioxan und 2 g Hydroxylaminhydrochlorid in 10 ml Äthanol und 10 ml Pyridin wurden während 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde sodann zur Trockne im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde mit 10 ml Wasser behandelt. Das Oxim wurde gesammelt und aus wässrigem Äthanol umkristallisiert, wodurch man 1,5 g 5-Benzoyl-5-methyl-m-dioxanoxim erhielt, das einen Schmelzpunkt von etwa 144°C zeigte.

Die Elementaranalyse ergab die folgenden Werte:

$C_{12}H_{15}NO_3$:

Ber.: C 65,14; H 6,83
Gef.: C 65,36; H 6,93

C) 5-Methyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin:

1,37 g Lithiumaluminiumhydrid (0,036 Mol) wurden mit 100 ml trockenem Tetrahydrofuran überschichtet. 4,0 g 5-Benzoyl-5-methyl-m-dioxan-oxim (0,018 Mol) wurden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und tropfenweise zu der Hydridsuspension unter Rühren zugefügt. Die Mischung wurde unter Rühren während etwa einer Stunde unter Rückfluss erhitzt und sodann abgekühlt. Anschliessend wurde die Mischung mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung zersetzt und die wässrige Phase wurde dekantiert. Der Rückstand wurde zweimal mit Äther behandelt. Der Äther wurde abgedampft und der Rückstand wurde nochmals mit Äther aufgenommen. Das Hydrochloridsalz wurde dadurch hergestellt, dass man die ätherische Lösung mit gasförmigem Chlorwasserstoff behandelte. Das Salz wurde in Wasser gelöst und die wässrige Phase wurde mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase und die Waschwässer wurden vereinigt und mit Ammoniumhydroxid basisch gestellt. Die basische Lösung wurde nun mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und schliesslich mit gasförmigem Chlor-Wasserstoff behandelt, um das Salz des Produktes zu erhalten. Die Ausbeute an 5-Methyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid betrug 2,26 g nach Umkristallisieren aus einer Mischung von Methanol und Essigester und das Produkt zeigte einen Schmelzpunkt von etwa 235°C.

Die Elementaranalyse ergab die folgenden Werte:

$C_{12}H_{17}NO_2HCl$:

Ber.: C 59,13; H 7,44
Gef.: C 59,07; H 7,56

D) N,N,5-Trimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid:

5 g 5-Methyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid wurden in die freie Base durch Lösen des Salzes in Wasser, anschliessendes Basisch-Stellen mittels Ammoniumhydroxid und Extrahieren der basischen Lösung mit Äther übergeführt. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und man dampfte ein, um die freie Base in Form eines Öles zu erhalten. Das Öl wurde in 25 ml kalter 90%iger Ameisensäure aufgenommen. 25 ml 38%iger wässrige Formaldehydlösung wurde zu der kalten Reaktionsmischung zugesetzt und die Mischung wurde sodann auf dem Wasserbad während etwa 12 Stunden erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde sodann auf eine Mischung aus Eis und Wasser aufgegossen und man stellte basisch mit einer verdünnten Natriumhydroxidlösung. Die basische wässrige Lösung wurde mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und durch Eindampfen erhielt man ein Öl. Das Salz wurde dadurch hergestellt, dass man eine ätherische Lösung des Öles mit gasförmigem Chlorwasserstoff behandelte. Die Ausbeute an N,N,5-Trimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid betrug nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch aus Methanol und Essigester 3,0 g und zeigte einen Schmelzpunkt von etwa 195°C.

Die Elementaranalyse zeigte die folgenden Resultate:

$C_{14}H_{21}NO_2HCl$:

Ber.: C 61,87; H 8,16; N 5,15
Gef.: C 61,74; H 8,41; N 4,98

Beispiel 2

Herstellung von N,N-Dimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid

A) 5-Benzoyl-m-dioxan:

60 g (0,5 Mol) Acetophenon und 150 g (5,0 Mol) Paraformaldehyd wurden zu 500 ml Acetonitril zugefügt. 213 g Bortrifluorid-ätherat (1,5 Mol) wurden tropfenweise zu der Reaktionsmischung unter Rühren zugegeben. Die Mischung erreichte die Temperatur, bei welcher Rückfluss eintrat, etwa bei der Hälfte der Bortrifluorid-ätheratzugabe. Die Zugabe wurde vollständig ausgeführt und die Reaktionsmischung wurde sodann während 2 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Die gekühlte Reaktionsmischung wurde sodann in eine Mischung aus Eis, Wasser und gesättigter Natriumbicarbonatlösung eingerührt. Die so erhaltene Schmelze wurde mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, wodurch ein Öl als Rückstand erhalten wurde. Das Öl wurde destilliert und die Fraktion, welche einen Siedepunkt von 115 bis 120°C bei einem Druck von 0,5 Torr aufwies, wurde gesammelt und man erhielt eine Ausbeute von 40 g an 5-Benzoyl-m-dioxan. Diese Verbindung wurde mittels NMR-Spektroskopie charakterisiert.

B) 5-Benzoyl-m-dioxan-oxim:

Es wurde das in Beispiel 1 B) beschriebene Verfahren wiederholt, jedoch wurde statt des dort eingesetzten 5-Benzoyl-5-methyl-m-dioxanes das gemäss dem obigen Schritt A) erhaltene 5-Benzoyl-m-dioxan mit dem Hydroxylaminhydrochlorid umgesetzt.

C) α-Phenyl-m-dioxan-5-methylamin:

Das nach dem Schritt B) erhaltene Oxim wurde nach dem in Beispiel 1 C) beschriebenen Verfahren unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid reduziert, wobei man als Produkt das α-Phenyl-m-dioxan-5-methylamin erhielt.

D) N,N-Dimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid

Das nach dem Arbeitsschritt C) erhaltene α-Phenyl-m-dioxan-5-methylamin wurde nach dem in Beispiel 1 D) beschriebenen Verfahren methyliert. Dabei erhielt man als Produkt das N,N-Dimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin-hydrochlorid, welches nach dem Umkristallisieren aus Methanol und Essigester einen Schmelzpunkt von 172°C aufwies.

Die Elementaranalyse dieses Produktes ergab die folgenden Werte:

$C_{13}H_{19}NO_2HCl$

Ber.: C 60,58; H 7,82; N 5,43
Gef.: C 60,83; H 7,90; N 5,58

Beispiel 3

Auftrennung von dl-N,N-Dimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methyl-amin in die optischen Antipoden

A) Herstellung des Dibenzoyl-l-tartrats des Amins:

1106,5 g dl-N,N-Dimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin (5,0 Mol) wurden in 4 Litern Essigester gelöst. 940,8 g (2,5 Mol) Dibenzoyl-l-tartrat-Monohydrat wurden in 4 Litern Essigester unter Erwärmung gelöst. Die warme weinsaure Lösung wurde zu der Aminlösung zugegeben und es bildete sich sofort ein Öl. Sodann wurden 300 ml Methanol zu der Mischung zugegeben, und das Öl kristallisierte bei Behandlung auf dem Wasserbad. Durch Stehenlassen über Nacht wurde die Kristallisation vervollständigt. Sodann wurde das Salz gesammelt und aus 5 Liter Essigester umkristallisiert, wobei eine minimale Menge Methanol, die zur Lösung notwendig war, zugesetzt wurde. Das kristalline Salz wurde gesammelt und es wurde erneut umkristallisiert, wodurch man 548 g 1-N,N-Dimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin-dibenzoyl-l-weinsäuresalz erhielt, welches einen Schmelzpunkt von 132 bis 133°C und eine optische Drehung von $[\alpha]_D^{25}$ +61,40° (c=1, Äthanol) aufwies.

B) 1-N,N-Dimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid:

543 g 1-N,N-Dimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin-dibenzoyl-1-tartrat wurden in destilliertem Wasser suspendiert und es wurde mit Ammoniumhydroxid basisch gestellt. Die basische Mischung wurde mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und schliesslich bis zu einem festen Rückstand eingedampft. 210 g des Feststoffes wurden in Äther aufgenommen und mit gasförmigem Chlorwasserstoff behandelt. Das Salz wurde gesammelt und aus einer Mischung aus Methanol und Essigester umkristallisiert, wodurch man eine Ausbeute von 156 g 1-N,N-Dimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid erhielt, das einen Schmelzpunkt von etwa 202 bis 203°C und eine optische Drehung von $[\alpha]_{275}^{27°}$ −92.6 (c=51.825 mg./5 ml., Wasser) aufwies.

Die Elementaranalyse ergab die folgenden Werte:

$C_{13}H_{19}NO_2HCl$

Ber.: C 60,58; H 7,82; N 5,43; Cl 13,75
Gef.: C 60,83; H 7,58; N 5,51; Cl 13,67

Beispiel 4

Herstellung von N,N,4-Trimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid:

A) 5-Benzoyl-4-methyl-m-dioxan:

30 g Phenylpropenyl-keton (0,2 Mol) und 18 g (0,20 Mol) s-Trioxan wurden in 300 ml Chloroform unter Rückfluss erwärmt. Sodann wurden 20 ml Bortrifluoridätherat zu der Reaktionsmischung zugesetzt. Sofort trat eine exotherme Reaktion auf und es wurde die Wärmezufuhr so lange unterbrochen, bis die anfängliche Reaktion zu Ende gegangen war. Anschliessend wurde während etwa 15 Minuten bis zur Rückflusstemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde sodann auf eine Mischung aus Eis und gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgegossen. Die so erhaltene Schmelze wurde mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und man dampfte ab, um als Rückstand ein Öl zu erhalten. Das Öl wurde destilliert und die Fraktion, die einen Siedepunkt von 100 bis 110°C bei einem Druck von 0,50 Torr aufwies, wurde gesammelt wodurch man 15 g 5-Benzoyl-4-methyl-m-dioxan erhielt und diese Verbindung wurde mittels NMR-Spektroskopie charakterisiert.

Es wurden nun die in Beispiel 1 unter B), C) und D) beschriebenen Arbeitsschritte durchgeführt, wobei man dadurch aus dem gemäss dem obigen Verfahren A) erhaltenen 5-Benzoyl-4-methyl-m-dioxan das N,N-4-Trimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylaminhydrochlorid erhielt. Dieses Produkt wies nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Essigester einen Schmelzpunkt von etwa 213°C auf.

Die Elementaranalyse ergab die folgenden Resultate:

$C_{14}H_{21}NO_2HCl$:

Ber.: C 61,87; H 8,16; N 5,15
Gef.: C 61,63; H 8,13; N 5,25

Beispiel 5

Herstellung von N-Methyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid

Anhand dieses Beispieles wird die Herstellung der im Titel genannten Verbindung durch Abspaltung einer Methylgruppe aus dem gemäss Beispiel 2 hergestellten N,N-Dimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin erläutert.

5,5 g N,N-Dimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin (0,025 Mol) und 4,5 g (0,025 Mol) Diäthylazodicarboxylat werden über Nacht in 100 ml Benzol stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde sodann im Vakuum eingedampft und 50 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung wurden zu dem Rückstand zugefügt. Sodann wurde ausreichend Äthanol dem Rückstand zugesetzt, um eine homogene Lösung zu erhalten, und man behandelte die Mischung während 5 Stunden auf dem Wasserbad. Die gekühlte Mischung wurde mit Äther extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Ammoniumhydroxid basisch gestellt und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und man dampfte im Vakuum ein, um ein Öl zu erhalten. Das Öl wurde auf einer Kolonne, die mit Silikagel beschickt war, chromatographiert, indem man eine Mischung von Essigester und Benzol im Verhältnis 1:4 als Eluens verwendete. Etwa 3 g des Ausgangsmateriales wurden zuerst eluiert. Fortschreitende Elution mit Essigester ergab 2 g eines Öles. Das Salz wurde dadurch hergestellt, dass man eine ätherische Lösung des Öles mit gasförmigem Chlorwasserstoff behandelte, wodurch man 1,1 g N-Methyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid erhielt, welches nach dem Umkristallisieren aus einer Mischung aus Methanol und Essigester einen Schmelzpunkt von 183 bis 184°C zeigte.

Die Elementaranalyse ergab die folgenden Werte:

$C_{12}H_{17}NO_2HCl$:

Ber.: C 59,13; H 7,44; N 5,75
Gef.: C 58,90; H 7,51; N 5,64

Beispiel 6

Herstellung von N,N-Dimethyl-α-(3-pyridyl)-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid:

Eine Menge von 12 g an (m-Dioxan)-(3-pyridyl)-keton wurde zu 60 ml Pyridin, 60 ml an denaturiertem Äthanol und 12 g an Hydroxylamin-Hydrochlorid zugegeben. Man liess die Reaktionsmischung bei Zimmertemperatur 3 Tage lang stehen. Anschliessend wurden weitere 12 g an Hydroxylamin-Hydrochlorid zugesetzt und die Reaktionsmischung wurde 3 Tage lang unter Rückfluss gekocht. Anschliessend liess man die Mischung abkühlen und die flüchtigen Teile wurden unter Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und filtriert.

Das so erhaltene Filtrat wurde mit verdünntem Ammoniumhydroxid basisch gemacht und zweimal mit Chloroform extrahiert. Die organische Schicht wurde dann mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschliessend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und man erhielt 11 g an einem öligen Feststoff, der unter Verwendung von Essigsäureäthylester und Hexan kristallisieren gelassen wurde. Dabei erhielt man 6,6 g an dem (m-Dioxan)-(3-pyridyl)-keton-oxim, das einen Schmelzpunkt von 130–135°C aufwies.

Eine Menge von 4,5 g des nach dem obigen Verfahren erhaltenen Zwischenproduktes wurde in 50 ml denaturiertem Äthanol und 25 ml wasserfreiem Ammoniak bei einem Druck von 35 atm. Wasserstoff und 80°C während 6 Stunden reduziert, wobei diese Hydrierung in Anwesenheit eines Edelmetallkatalysators erfolgte. Die Reaktionsmischung wurde dann abgekühlt und man trennte vom Katalysator ab und dampfte den Rückstand im Vakuum ein, wobei man als Produkt ein Öl erhielt. Dieser Rückstand wurde in Essigsäureäthylester aufgenommen und man setzte Oxalsäure zu, wodurch man das Oxalatsalz des α-(3-Pyridyl)-m-dioxan-5-methylamines erhielt, das einen Schmelzpunkt von 189–190°C aufwies. Dieses Produkt wurde in einer Ausbeute von 2,3 g erhalten.

Eine Menge von 0,3 g des nach dem oben beschriebenen Verfahren erhaltenen Zwischenproduktes wurde in Wasser aufgelöst und man machte die Lösung unter Verwendung von Natriumhydroxid alkalisch. Diese basische Lösung wurde zweimal mit Chloroform extrahiert und die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschliessend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und das als Rückstand erhaltene Öl wurde in 5 ml Ameisensäure gelöst und auf etwa 0°C abgekühlt. Eine Menge von 5 ml an 38prozentigem wässrigem Formaldehyd wurde dann zugesetzt und die Reaktionsmischung unter Verwendung eines Rückflusskühlers auf dem Dampfbad 16 Stunden lang erwärmt. Anschliessend wurde die Mischung gekühlt und unter Verwendung von Natriumhydroxid basisch gemacht und schliesslich mit Chloroform extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingedampft, wobei ein Öl zurückblieb. Dieses Öl wurde dann in Essigsäureäthylester gelöst und die Lösung wurde mit wasserfreiem Chlorwasserstoffgas gesättigt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol und Essigsäureäthylester umkristallisiert, wobei man 0,16 g an dem N,N-Dimethyl-α-(3-pyridyl)-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid erhielt. Dieses besass einen Schmelzpunkt von 196–197°C.

Die Ergebnisse der Elementaranalyse waren wie folgt:

$C_{12}H_{20}Cl_2N_2O_2$

Ber.: C 48,82; H 6,83; N 9,46
Gef.: C 48,73; H 6,67; N 9,33

Beispiel 7

Herstellung von N,N-Dimethyl-α-(2-chlorphenyl)-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid

Nach den in den Beispielen 1 bzw. 6 beschriebenen Verfahrensweisen wurde das 5-(2-Chlorbenzoyl)-m-dioxan mit Hydroxylamin umgesetzt, wobei sich das entsprechende Oxim bildete und dieses wurde zu dem entsprechenden Amin reduziert und anschliessend das Amin mit Formaldehyd und Ameisensäure unter Bildung des N,N-Dimethyl-α-(2-chlorphenyl)-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorides umgesetzt. Dieses Produkt besass einen Zersetzungsschmelzpunkt von 220°C. Die Elementaranalyse ergab die folgenden Werte:

$C_{13}H_{18}ClNO_2 \cdot HCl$

Ber.: C 53,44; H 6,55; N 4,79
Gef.: C 53,62; H 6,79; N 4,97

Beispiel 8

Herstellung von N,N-Dimethyl-α-(4-chlorphenyl)-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid

Nach den in Beispiel 1, bzw. Beispiel 6 beschriebenen Arbeitsweisen wurde das 5-(4-Chlorbenzoyl)-m-dioxan mit Hydroxylamin unter Bildung des entsprechenden Oximes umgesetzt und dieses Oxim wird dann unter Bildung des entsprechenden freien Amines umgesetzt. Das Amin lässt man schliesslich mit Formaldehyd und Ameisensäure reagieren, wobei sich das N,N-Dimethyl-α-(4-chlorphenyl)-m-dioxan-

5-methylamin-Hydrochlorid bildet, das einen Zersetzungsschmelzpunkt von 219°C besitzt.

Die Elementaranalyse für diese Verbindung ergab die folgenden Werte:

$C_{13}H_{18}ClNO_2 \cdot HCl$

Ber.: C 53,44; H 6,55; N 4,79
Gef.: C 53,37; H 6,62; N 4,67

Beispiel 9

Herstellung von N,N-Dimethyl-α-(2,4-dichlorphenyl)-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid

Nach den in Beispiel 1, bzw. Beispiel 6 beschriebenen Verfahrensweisen wurde das 5-(2,4-Dichlorbenzoyl)-m-dioxan mit Hydroxylamin umgesetzt, wobei sich das entsprechende Oxim bildete, und dieses Oxim wurde dann zum entsprechenden Amin reduziert. Schliesslich wurde das Amin mit Formaldehyd und Ameisensäure unter Bildung des N,N-Dimethyl-α-(2,4-dichlorphenyl)-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorides umgesetzt, das einen Zersetzungsschmelzpunkt von 230°C besass.

Die Elementaranalyse dieses Produktes ergab die folgenden Werte:

$C_{13}H_{17}Cl_2NO_2 \cdot HCl$

Ber.: C 47,95; H 5,26; N 4,30; Cl 32,66
Gef.: C 48,05; H 5,49; N 4,16; Cl 32,42

Beispiel 10

Herstellung von N,N-Dimethyl-α-(4-fluorphenyl)-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid

Nach der in Beispiel 1, bzw. Beispiel 6 beschriebenen Verfahrensweise wurde das 5-(4-Fluorbenzoyl)-m-dioxan mit Hydroxylamin umgesetzt, wobei sich das entsprechende Oxim bildete, und dieses Oxim wurde dann zu dem entsprechenden Amin reduziert. Schliesslich wurde das so erhaltene Amin mit Formaldehyd und Ameisensäure unter Bildung des N,N-Dimethyl-α-(4-fluorphenyl)-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorides umgesetzt, welches einen Schmelzpunkt von 195–196°C besass.

Die Elementaranalyse des so erhaltenen Produktes lieferte die folgenden Werte:

$C_{13}H_{18}FNO_2 \cdot HCl$

Ber.: C 56,62; H 6,95; N 5,08
Gef.: C 56,75; H 7,22; N 5,30

Beispiel 11

Herstellung von N,N-Dimethyl-α-(4-methoxyphenyl)-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid

Nach dem in Beispiel 1, bzw. Beispiel 6 beschriebenen Arbeitsverfahren wurde das 5-(4-Methoxybenzoyl)-m-dioxan mit Hydroxylamin umgesetzt, wobei sich das entsprechende Oxim bildete, und dieses Oxim wurde dann unter Bildung des entsprechenden Amines reduziert. Das so erhaltene Amin wurde schliesslich mit Formaldehyd und Ameisensäure unter Bildung des N,N-Dimethyl-α-(4-methoxyphenyl)-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorides umgesetzt und dieses Produkt besass einen Schmelzpunkt von 194–195°C.

Die Elementaranalyse des so hergestellten Produktes ergab die folgenden Werte:

$C_{14}H_{21}NO_3 \cdot HCl$

Ber.: C 58,43; H 7,71; N 4,87
Gef.: C 58,55; H 7,69; N 4,73

Beispiel 12

Herstellung von N,N-Dimethyl-α-(2-methylphenyl)-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid

Unter Anwendung des in Beispiel 1, bzw. Beispiel 6 beschriebenen Arbeitsverfahrens wurde das 5-(2-Methylbenzoyl)-m-dioxan mit Hydroxylamin umgesetzt, wobei sich das entsprechende Oxim bildete, und dieses Oxim wurde dann zu dem entsprechenden Amin reduziert. Das Amin wurde anschliessend mit Formaldehyd und Ameisensäure unter Bildung des N,N-Dimethyl-α-2-methylphenyl)-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorides umgesetzt, welches einen Zersetzungsschmelzpunkt von 230°C aufwies.

Das so erhaltene Produkt lieferte bei der Elementaranalyse die folgenden Werte:

$C_{14}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

Ber.: C 61,87; H 8,16; N 5,15
Gef.: C 61,90; H 8,42; N 4,97

Beispiel 13

Herstellung von N,N-Dimethyl-α-(4-benzyloxyphenyl)-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid

Nach dem in Beispiel 1, bzw. Beispiel 6 beschriebenen Arbeitsverfahren wurde das 5-(4-Benzyloxybenzoyl)-m-dioxan mit Hydroxylamin umgesetzt, wobei sich das entsprechende Oxim bildete, und dieses Oxim wurde unter Bildung des entsprechenden Amines reduziert. Das so erhaltene Amin wurde mit Formaldehyd und Ameisensäure umgesetzt, wobei man das N,N-Dimethyl-α-(4-benzyloxyphenyl)-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid erhielt, welches einen Zersetzungsschmelzpunkt von 210°C besass.

Die Elementaranalyse ergab die folgenden Werte:

$C_{20}H_{25}NO_3 \cdot HCl$

Ber.: C 66,02; H 7,20; N 3,85
Gef.: C 66,07; H 7,12; N 3,81

Beispiel 14

Herstellung von N,N-Dimethyl-α-(4-acetoxyphenyl)-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid

Unter Verwendung der in Beispiel 1, bzw. Beispiel 6 beschriebenen Arbeitsweise wurde das 5-(4-Acetoxybenzoyl)-m-dioxan mit Hydroxylamin unter Bildung des entsprechenden Oximes umgesetzt, und dieses Oxim wurde unter Herstellung des entsprechenden Amines reduziert. Das so erhaltene Amin wurde dann mit Formaldehyd und Ameisensäure unter Bildung des N,N-Dimethyl-α-(4-acetoxyphenyl)-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorides umgesetzt, welches einen Schmelzpunkt von 182–183°C besass.

Die Elementaranalyse dieses Produktes ergab die folgenden Werte:

$C_{15}H_{21}NO_4 \cdot HCl$

Ber.: C 57,05; H 7,02; N 4,44
Gef.: C 57,08; H 7,06; N 4,61

Beispiel 15

Herstellung von N-Methyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid

Nach dem in Beispiel 1, bzw. Beispiel 6 beschriebenen Verfahren wurde das 5-Benzoyl-m-dioxan mit Hydroxylamin umgesetzt, wobei sich das entsprechende Oxim bildete. Dieses Oxim wurde dann zu dem entsprechenden Amin reduziert und mit Formaldehyd und Ameisensäure umgesetzt, wobei man das N,N-Dimethyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin erhielt. Dieses Produkt wurde dann entmethyliert, wobei man das N-Methyl-α-phenyl-m-dioxan-5-methylamin-Hydrochlorid erhielt, welches einen Schmelzpunkt von 155–157°C aufwies.

Dieses Produkt lieferte bei der Elementaranalyse die folgenden Ergebnisse:

$C_{12}H_{17}NO_2 \cdot HCl$

Ber.: C 59,13; H 7,44; N 5,75
Gef.: C 58,91; H 7,43; N 5,82

Beispiel 16

Herstellung von d-N-Methyl-α-(3-pyridyl)-m-dioxan-5-methylamin-Maleat

Unter Verwendung des in Beispiel 1, bzw. Beispiel 6 beschriebenen Arbeitsverfahrens wurde das 5-(3-pyridyl)-(m-dioxan)-keton mit Hydroxylamin umgesetzt, wobei sich das entsprechende Oxim bildete. Dieses Oxim wurde dann reduziert, wobei man das entsprechende Amin erhielt und das so erhaltene Amin anschliessend mit Formaldehyd und Ameisensäure unter Bildung des N,N-Dimethyl-α-(3-pyridyl)-m-dioxan-5-methylamines umgesetzt. Schliesslich wurde das so erhaltene Produkt entmethyliert, wobei man das gewünschte d-N-Methyl-α-(3-pyridyl)-m-dioxan-5-methylamin-Maleat erhielt, welches einen Schmelzpunkt von 142–143°C aufwies.

Die Elementaranalyse dieses Produktes lieferte die folgenden Werte:

$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$

Ber.: C 55,55; H 6,22; N 8,64
Gef.: C 55,80; H 6,47; N 8,68

Beispiel 17

Herstellung von N,N-Dimethyl-α-(4-methylphenyl)-m-dioxan-5-methylamin-Maleat

Unter Anwendung des in Beispiel 1, bzw. Beispiel 6 beschriebenen Arbeitsverfahrens wurde das 5-(4-Methylbenzoyl)-m-dioxan mit Hydroxylamin unter Bildung des entsprechenden Oximes umgesetzt, und dieses Oxim wurde dann zu dem entsprechenden Amin reduziert. Das Amin wurde schliesslich mit Formaldehyd und Ameisensäure reagieren gelassen, wobei sich das N,N-Dimethyl-α-(4-methylphenyl)-m-dioxan-5-methylamin-Maleat bildete.

Die Elementaranalyse dieses Produktes lieferte die folgenden Ergebnisse:

$C_{14}H_{21}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$

Ber.: C 61,52; H 7,17; N 3,99
Gef.: C 61,60; H 7,38; N 3,80

Die nach den vorangegangenen Beispielen hergestellten Verbindungen wurden in einem in vivo Test auf ihre analgetische Wirksamkeit geprüft. Die fraglichen Verbindungen wurden dabei subkutan verabreicht und es wurde das weiter vorne beschriebene Testverfahren der sich krümmenden Mäuse, also der Mäusekontorsionstest, angewandt.

Tabelle 2

Verbindung hergestellt gemäss Beispiel Nr.	ED_{50}, mg/kg
6	10
7	47
8	32
9	50
10	30
11	50
12	39
13	50
14	8
15	23
16	11
17	20

In den oben angegebenen Verbindungen bedeutet einer der Reste R^2 und R^3 ein Wasserstoffatom, während der andere dieser beiden Reste entweder ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist, und Ar ist ein Phenyl-, Halogenphenyl-, Methoxyphenyl-, Methylphenyl-, Trifluormethylphenyl-, Acetoxyphenyl- oder Benzyloxyphenyl-rest, oder der 3-Pyridylrest.

Sowohl die Diamine als auch die Monoamine und deren Salze werden als Analgetika verwendet.