



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 317/72
C 07 C 97/10
A 61 K 31/335
A 61 K 31/165



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

(12) PATENTSCHRIFT A5

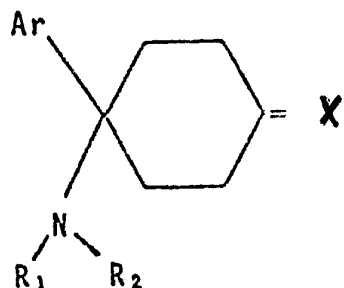
(11)

638 802

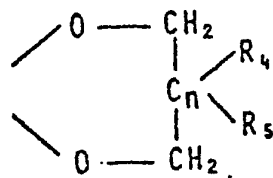
(21) Gesuchsnummer:	5787/81	(73) Inhaber:	The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)
(62) Teilgesuch von:	6817/77		
(22) Anmeldungsdatum:	02.06.1977	(72) Erfinder:	Daniel Lednicer, Evansville/IN (US)
(30) Priorität(en):	03.06.1976 US 692589		
(24) Patent erteilt:	14.10.1983		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	14.10.1983	(74) Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

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

(57) Es werden neue 4-Amino-4-arylcyclohexanone der Formel



worin X Sauerstoff oder einen Rest der Formel

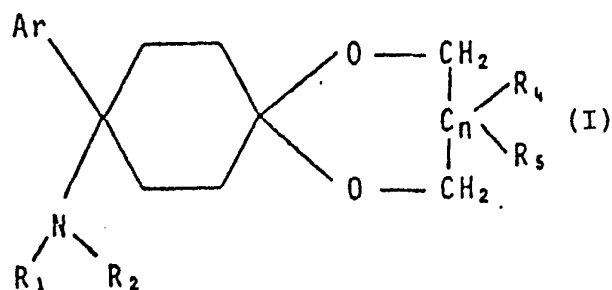


bedeutet und die restlichen Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man Hydroxycyclohexanon mit einem Diol zur entsprechenden Ketalverbindung in Gegenwart einer Säure in einem inerten Lösungsmittel umsetzt. Die Hydroxygruppe der Ketalverbindung wird dann zur Oxo-Gruppe oxidiert und das Reaktionsprodukt setzt man mit einem Alkalimetallcyanid oder HCN und einem Amin HNR_1R_2 um. Schliesslich wird die erhaltene Verbindung mit dem Grignard-Reagens ArMgX umgesetzt. Verbindungen, in welchen X Sauerstoff ist, werden durch Hydrolyse des Ketals erhalten.

Die neuen Verbindungen können als Narkotikaantagonisten sowie als analgetische Mittel verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel:

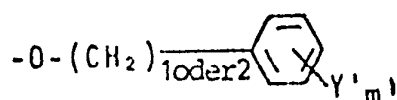


worin bedeuten:

Ar einen Thiophenrest oder einen Rest der Formel:

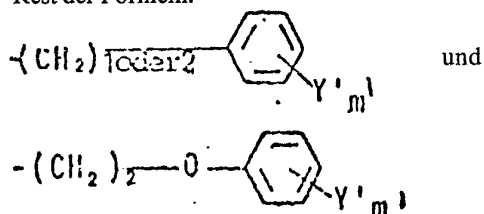


worin m = 0, 1 oder 2 und Y für ein Halogenatom, einen Rest der Formel -CF₃, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkoxyrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Alkylthioest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel:



steht;

R₁ einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen;
R₂ einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, einen Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formeln:

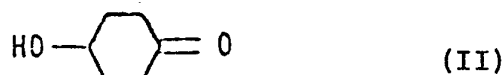


worin m' = 0, 1 oder 2 ist, Y' ein Halogenatom, einen Rest der Formel -CF₃, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt;

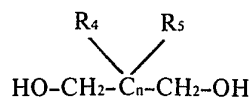
n = 0 oder 1

R₄ ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest und R₅ ein Wasserstoffatom, einen Phenylrest, einen -CH₂- Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkenylteil oder den Methylrest, sowie von Säureadditionssalzen von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man

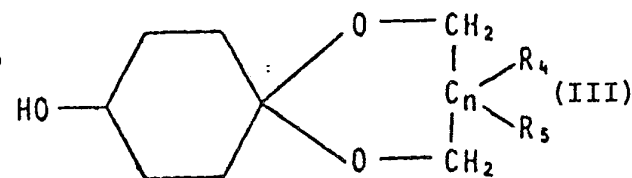
a) eine Verbindung der Formel:



in Gegenwart einer Säure in einem inerten Lösungsmittel mit einem Diol der Formel:

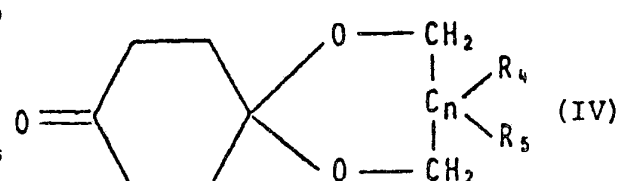


5 worin n, R₄ und R₅ weiter oben definiert sind, zu einer Verbindung der Formel:



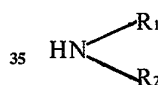
umsetzt,

b) die erhaltene Verbindung zu einer Verbindung der Formel:

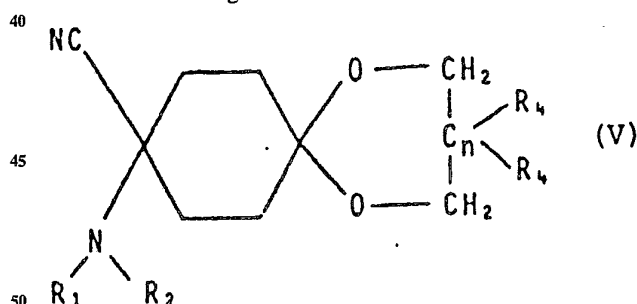


oxidiert,

30 c) die durch Oxidation erhaltene Verbindung mit HCN oder einem Alkalimetallcyanid und einem Amin der Formel

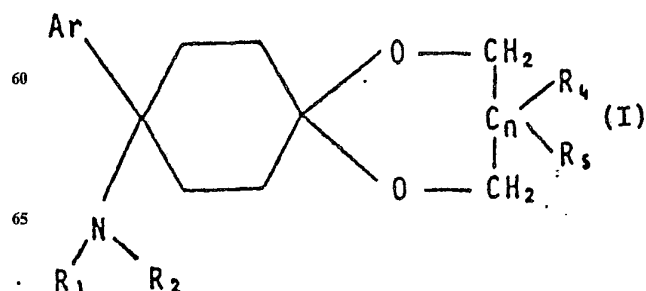


zu einer Verbindung der Formel:



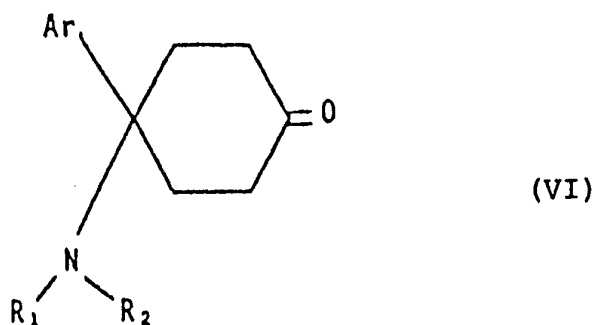
umsetzt und

d) die erhaltene Verbindung in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel mit einem Grignard-Reagens der Formel ArMgX zu einer Verbindung der Formel:



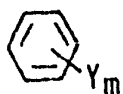
reagieren lässt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in das entsprechende Salz überführt.

2. Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel:

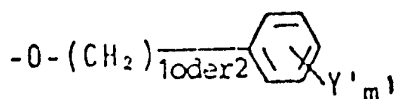


worin bedeuten:

Ar einen Thiophenrest oder einen Rest der Formel:

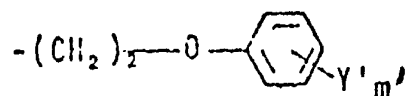
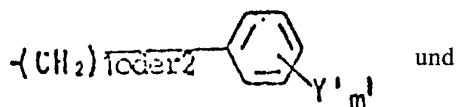


worin $m = 0, 1$ oder 2 und Y für ein Halogenatom, einen Rest der Formel $-CF_3$, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkoxyrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Alkylthioest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel:



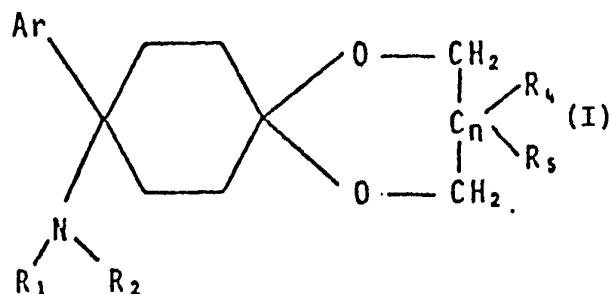
steht;

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' für ein Halogenatom, einen Rest der Formel $-CF_3$, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und m' für $0, 1$ oder 2 steht,

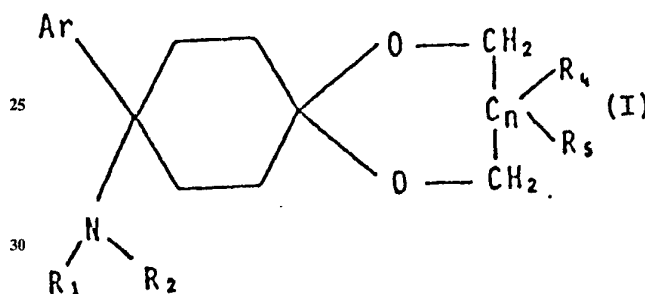
dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 eine Verbindung der Formel



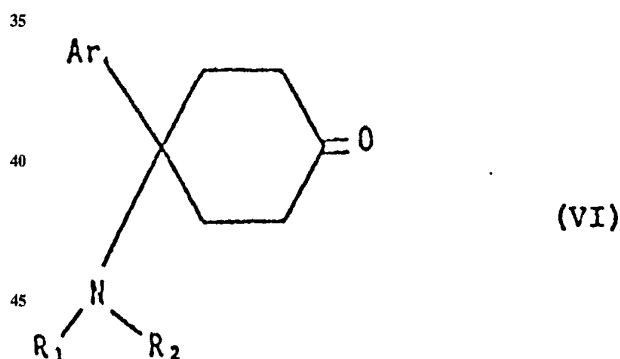
worin R_1, R_2 und Ar weiter oben definiert sind, n 0 oder 1 ist, R_4 ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest, und R_5 ein Wasserstoffatom, einen Phenylrest, einen $-CH_2$ -Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkenylteil oder einen Methylrest bedeuten, herstellt und dann diese Verbindung einer sauren Hydrolyse unterwirft und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

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

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



und

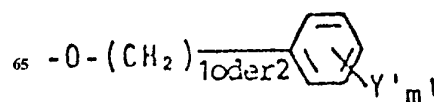


In diesen Formeln bedeuten:

Ar einen Thiophenrest oder einen Rest der Formel:

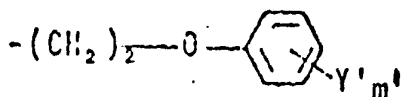
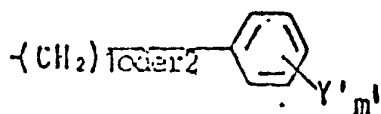


worin $m = 0, 1$ oder 2 und Y für ein Halogenatom, einen Rest der Formel $-CF_3$, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkoxyrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Alkylthioest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel:



steht;

R₁ einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen;
 R₂ einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einen
 Cycloalkylalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cyclo-
 alkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, einen
 Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen
 Rest der Formeln:



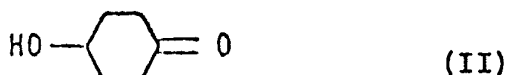
worin m' = 0, 1 oder 2 ist, Y' ein Halogenatom, einen Rest
 der Formel -CF₃, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoff-
 atomen oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen
 darstellt;

n = 0 oder 1

R₄ ein Wasserstoffatom oder ein Methylrest, und
 R₅ ein Wasserstoffatom, einen Phenylrest, einen -CH₂-Alke-
 nylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkenylteil oder
 einen Methylrest.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der
 neuen Verbindungen der Formel I ist dadurch gekenn-
 zeichnet, dass man

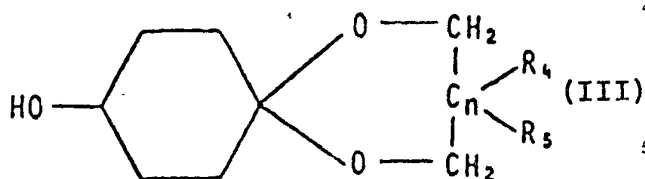
a) eine Verbindung der Formel:



in Gegenwart einer Säure in einem inerten Lösungsmittel mit
 einem Diol der Formel:

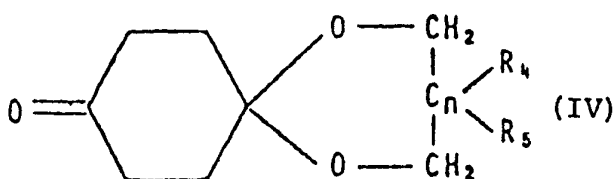


worin n, R₄ und R₅ weiter oben definiert sind, zu einer Ver-
 bindung der Formel:



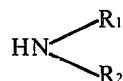
umsetzt,

b) die erhaltene Verbindung zu einer Verbindung der
 Formel:



oxidiert,

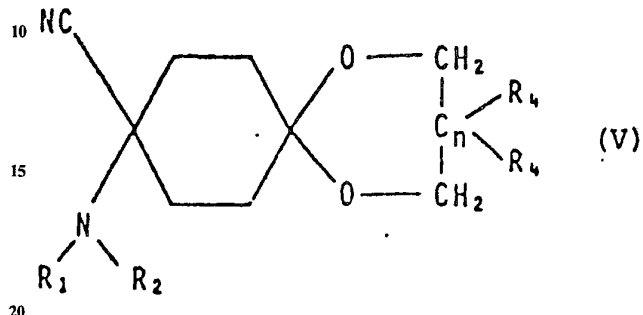
c) die durch Oxidation erhaltene Verbindung mit einem
 Alkylcyanid oder mit HCN und einem Amin der Formel



5

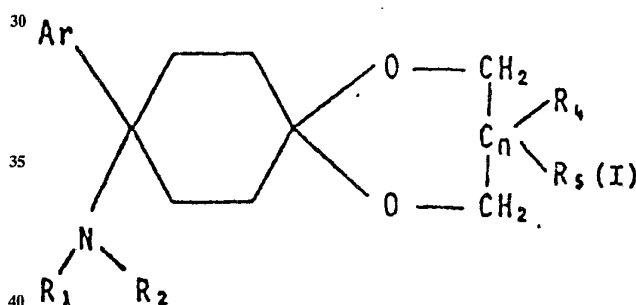
zu einer Verbindung der Formel:

und



umsetzt und

25 d) die erhaltene Verbindung in einem wasserfreien organi-
 schen Lösungsmittel mit einem Grignard-Reagens der
 Formel ArMgX zu einer Verbindung der Formel:

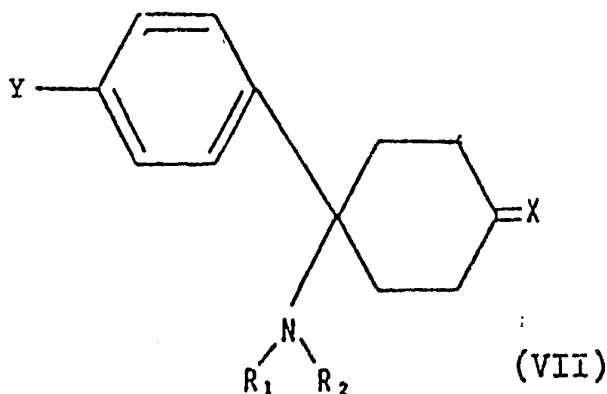


reagieren lässt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in
 45 das entsprechende Salz überführt.

Die neuen Verbindungen der Formel VI werden erfin-
 dungsgemäß durch saure Hydrolyse aus den neuen Verbin-
 dungen der Formel I hergestellt. Die Verbindungen der
 Formel VI können auch in Säureadditionssalze überführt
 50 werden.

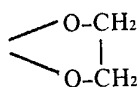
Die neuen Verbindungen besitzen neben ihrer eigenen
 analgesierenden Wirkung eine hervorragende narkotische
 Antagonismuswirkung. Sie eignen sich somit voraussichtlich
 zur antagonistischen Bekämpfung der toxischen Wirkung
 55 von Morphin, Meperidin und Codein durch Inhibierung von
 durch diese und andere starke Analgetika verursachten kar-
 diovasculären und respiratorischen Depressionen und Ver-
 haltensdepressionen. Ferner besitzen sie die zusätzliche gün-
 stige Eigenschaft, wenn überhaupt, zu höchst geringfügiger
 60 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
 65 (1975) beschriebenen Verfahren ermittelt.

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



In der Formel bedeuten:

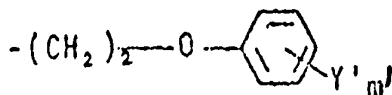
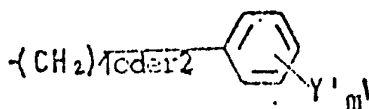
X einen Rest der Formel:



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

R₁ einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen;

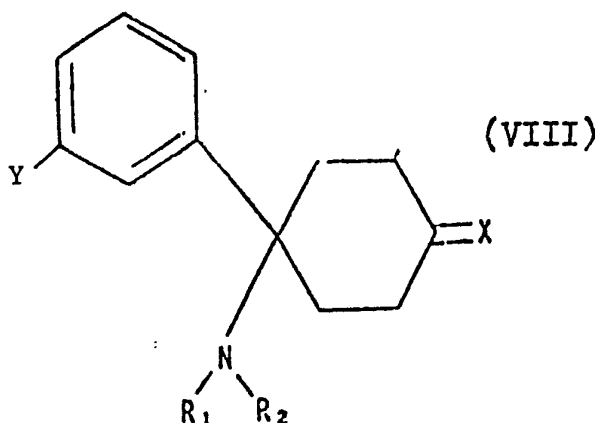
R₂ einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, einen Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formeln:



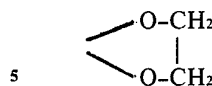
worin Y' ein Halogenatom, einen Rest der Formel $-\text{CF}_3$, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt und m' = 0, 1 oder 2.

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:



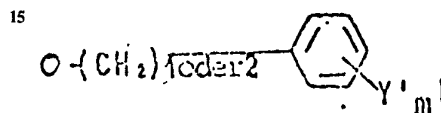
In der Formel bedeuten:
X einen Rest der Formel:



R₁ einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen;

R₂ einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen; im

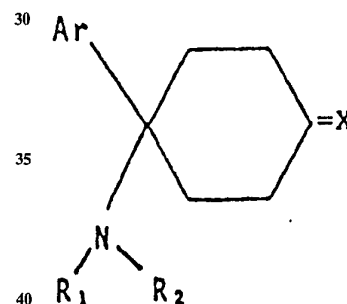
Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder einen Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Y einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkyloxyrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel:



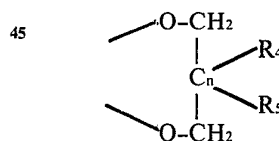
worin Y' für einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und m' = 0, 1 oder 2 ist.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, 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.

Die neuen, erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der Formeln I und VI können durch die folgende Formel



dargestellt werden, worin R₁, R₂ und Ar weiter oben definiert sind und X Sauerstoff oder einen Rest der Formel



bedeutet, worin R₄, R₅ und n ebenfalls weiter oben definiert sind.

In den neuen Verbindungen steht der variable Rest X dann für ein Sauerstoffatom (=O), wenn ein Cyclohexanon selbst gemeint ist. Sonst steht der variable Rest X für ein Äthylenketal, vorzugsweise ein Äthylenketal, d.h. eine Spiro-1,3-dioxolangupe, er kann jedoch auch für ein Trimethylenketal stehen. Aus Definitions- und Vereinfachungsgründen werden die Äthylenketale als 1- oder 2-substituiertes Äthylen bezeichnet.

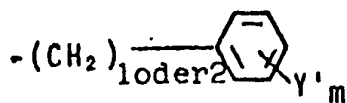
Wie bereits erwähnt, stellen die durch die obigen Formeln wiedergegebenen neuen 4-Amino-4-arylcyclohexanone, deren Ketale und Säureadditionssalze wirksame Analgetika dar. Es hat sich gezeigt, dass diese Verbindungen irgendwie die Nervenübertragung oder die kortikale Wahrnehmung eines normalerweise schmerzhaften An- oder Eingriffs an bzw. in den menschlichen oder tierischen Körper stören. Im grossen und ganzen hat sich diese Störwirkung als physiolo-

gisch erwiesen. Es wurde jedoch keine grössere Störung anderer physiologischer Aktivitäten des Körpers beobachtet. Die neuen Verbindungen lassen sich folglich zur Behandlung und Linderung von Schmerzzuständen bei Tier und Mensch ungeachtet ihres Ursprungs zum Einsatz bringen.

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

4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexan-1-on, Äthylenketal;
 4-(p-Fluorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexan-1-on, Äthylenketal;
 4-(p-Bromphenyl)-4-dimethylaminocyclohexan-1-on, Äthylenketal;
 4-Dimethylamino-4-(p-tolyl)cyclohexan-1-on, Äthylenketal;
 4-(p-Anisyl)-4-dimethylaminocyclohexan-1-on, Äthylenketal;
 4-(p-Tolyl)-4-dimethylaminocyclohexanon;
 4-(p-Bromphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon und
 4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon.

Der variable Substituent Y am Phenylring in 4-Stellung kann beispielsweise für ein Halogenatom, einen Rest der Formel $-CF_3$, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Alkylthioest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel:

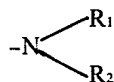


der angegebenen Definition stehen.

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

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



kommt die bereits angegebene breite Definition zu. Für den Fachmann dürfte es selbstverständlich sein, dass hierdurch die verschiedenen «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 neuen Verbindungen auch in ihre Säureadditionssalze überführt werden können. Zur Herstellung dieser Säureadditionssalze werden im allgemeinen lediglich die freien Basen mit einer gewünschten Säure, vorzugsweise in Gegenwart eines gegenüber der basischen Verbindung, der Säure und dem zu bildenden Säureadditionssalz praktisch inerten organischen

Lösungsmittels, reagieren gelassen. Vorzugsweise arbeitet man hierbei unter wasserfreien Bedingungen. Das Salz fällt in der Regel aus einem geeigneten organischen Lösungsmittel aus oder es kann durch Verdampfen des Lösungsmittels bis zum Eintreten der Kristallisation und anschliessendes Abfiltrieren des Verdampfungsrückstands gewonnen werden.

Als physiologische Analgetika geeignete Säureadditionssalze müssen zwangsläufig gegenüber dem zu behandelnden 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 somit ohne effektive Änderung der chemischen Einheit per se entfernbare.

Erfindungsgemäss wurde ein verbessertes Syntheseverfahren geschaffen. Es hat sich nämlich gezeigt, dass man zahlreiche neue Verbindungen ohne weiteres durch Grignard-Reaktion zwischen einem Phenyl-Grignard-Reagens der Art:



und einem 4-Dialkylamino-4-cyanocyclohexanon, Ketal herstellen kann.

Die Basis für diese neue Synthese liefern die Lehren von C.R. Hauser und D. Lednicer in «J. Org. Chem.», 24, Seite 46 (1959) und D. Lednicer und J.C. Babcock in «J. Org. Chem.», 27, 2541 (1962). Die genannten Autoren zeigen, dass der Nitrilrest eines α -Aminonitrils durch das organometallische Reagens ersetzt wird, so dass man ein anderes Ergebnis erhält als von Frank C. Whitmore in «Organic Chemistry», Seiten 852 bis 854 und Seite 416 (verlegt von D. VanNostrand & Co., Inc., New York, 1951), wonach ein Grignard-Reagens an Nitrile unter Bildung von Iminen addiert wird, angenommen wird. Bei diesem neuen und verbesserten erfindungsgemässen Verfahren kommt es zu einer direkten Addition des Phenylrings an das 4-Kohlenstoffatom des Cyclohexanonrings, an dem auch bereits der Aminorest hängt.

Die angegebene Umsetzung findet vorzugsweise statt, wenn das jeweilige Grignard-Reagens in einem organischen Lösungsmedium in Gegenwart eines 4-Amino-4-cyanocyclohexanon, Ketals auf Rückflusstemperatur erhitzt wird. Ein geeignetes organisches Lösungsmittel ist Tetrahydrofuran, in wasserfreier Form. Gegebenenfalls kann ein überlanges Erhitzen erforderlich sein. Die bereits erfolgreich beendeten Nitrilverdrängungsreaktionen haben 18 h bis 3 Tage erfordert. In den meisten Fällen sind 15 bis 24 h eine geeignete Reaktionsdauer.

Die gewünschten 4-Dialkylamino-4-phenylcyclohexanon, Ketale kann man in üblicher Weise durch Zersetzen des Reaktionsgemischs mit wässrigem Ammoniumchlorid

erhalten. Nach dem Abtrennen der organischen Schicht bedient man sich gewöhnlich weiterer Reinigungsmethoden, z.B. einer Lösungsmittelextraktion, eines Waschens, Trocknens, einer Chromatographie und eines Umkristallisierens.

Die 4-Dialkylamino-4-cyanocyclohexanon, Ketalvorläufer erhält man erfindungsgemäss aus 4-Oxocyclohexanon, Monoketalen durch Umsetzen mit HCN oder einem Alkalimetallcyanid, z.B. Kaliumcyanid, und einem Aminsäureadditionssalz der beschriebenen Art. Diese Umsetzung erfolgt ohne weiteres und erforderliches vorzugsweises Erhitzen. Man kann bei Raumtemperatur unter Rühren arbeiten. Zur Reindarstellung kann man sich üblicher bekannter Verfahren bedienen.

Die 4-Oxocyclohexanon, Monoketale werden nach dem in Anspruch 1 beschriebenen Verfahren erhalten.

Die geschilderten verbesserten Syntheseverfahren ermöglichen eine kürzere Synthese einiger neuer Verbindungen. Es hat sich gezeigt, dass diese neuen Verbindungen in höchst unerwarteter Weise hervorragende Narkotikaantagonisten darstellen und in höchst vorteilhafter Weise neben der bei anderen neuen 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

Verfahren zur Herstellung einer bevorzugten Verbindung, nämlich 4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketal, freie Base und Hydrochlorid:

Teil A: Herstellung des Vorläufers, nämlich von Cyclohexan-1,4-dion, Äthylenmonoketal

Ein Reaktionsgemisch aus 10 g (0,085 Mol) 4-Hydroxycyclohexanon, 4,75 ml Äthylenglykol, 0,20 g p-Toluolsulfonsäure und 100 ml Benzol wird in einem mit einer Dean-und-Stark-Falle versehenen Reaktionsgefäss 2 h lang auf Rückflusstemperatur erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und zunächst mit Wasser und dann mit Salzlake gewaschen. Hierauf wird das Benzol durch Verdampfen unter vermindertem Druck entfernt, wobei man das Zwischenprodukt 4-Hydroxycyclohexanon, Äthylenmonoketal als viskoses Öl in einer Menge von 14,12 g erhält. Das erhaltene 4-Hydroxycyclohexanon, Äthylenmonoketal wird in 100 ml Methylenchlorid gewaschen und danach unter Rühren in eine Suspension von 55,0 g Chromtrioxid (24 h lang unter vermindertem Druck über Phosphorpentoxid vorgetrocknet) und 52,8 g 3,5-Dimethylpyrazol in 1 l trockenem Methylenchlorid eingetragen. Nach kontinuierlichem 10-minütigen Rühren wird das dunkle Reaktionsgemisch auf eine 2-l-Silikagelsäule gegossen. Nachdem das Reaktionsgemisch vollständig adsorbiert ist, wird das Chromatogramm mit einem 1:1-Gemisch aus Äthylacetat und technischem Hexan (Skellysolve B = Gemisch aus isomeren Hexanen eines Kp-Bereichs von 60° bis 70°C) entwickelt. Geeignete Fraktionen – durch Dünnschichtchromatographie ermittelt – werden aufgefangen und miteinander vereinigt, worauf das Lösungsmittel durch Verdampfen unter vermindertem Druck entfernt wird. Die hierbei erhaltenen Kristalle werden aus technischem Hexan umkristallisiert, wobei man in 91%iger Ausbeute 10,82 g des gewünschten Cyclohexan-1,4-dion, Äthylenmonoketals eines Fp von 68° bis 69°C erhält. Der Literaturwert für den Fp beträgt 71,5° bis 72,5°C.

Teil B: Herstellung eines ersten Zwischenprodukts

4-Cyano-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketal

Ein Reaktionsgemisch aus 3,0 g (0,019 Mol) des gemäss Teil A hergestellten Cyclohexan-1,4-dion, Äthylenmonoketals, 3,0 g Kaliumcyanid, 4,5 g Dimethylaminhydrochlorid, 3,0 ml Methanol und 25 ml gesättigten wässrigen Dimethylamins wird 48 h lang bei einer Temperatur von 25°C gerührt, worauf das Reaktionsgemisch nach und nach fünfmal mit jeweils 40 ml Diäthyläther extrahiert wird. Die Ätherextrakte werden miteinander vereinigt, worauf der Äther durch Verdampfen unter vermindertem Druck entfernt wird. Der hierbei erhaltene Verdampfungsrückstand wird in Methylenchlorid gelöst. Nach dem Abtrennen einer geringen Menge vorhandenen Wassers wird der organische Lösungsmittelteil zur Entfernung des Methylenchlorids durch Verdampfen unter vermindertem Druck beiseite gestellt. Der nach dem Verdampfen angefallene feste Rückstand wird aus technischem Hexan umkristallisiert, wobei in 78%iger Ausbeute 3,6 g des gewünschten Zwischenprodukts 4-Cyano-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketal eines Fp von 79° bis 81°C erhalten werden.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{11}H_{17}N_2O_2$ ergibt folgende Werte:

Ber.: C 62,83; H 8,63; N 13,33
Gef.: C 62,92; H 8,66; N 13,58

Teil C: Herstellung der gewünschten Verbindung 4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid

Ein aus 2,73 g p-Chlorbrombenzol, 0,35 g Magnesium und 30 ml Tetrahydrofuran zubereitetes Grignard-Reagens wird mit 1,50 g (0,071 Mol) 4-Cyano-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketal (hergestellt gemäss Teil B) in 40 ml Tetrahydrofuran versetzt. Danach wird das Reaktionsgemisch 3 Tage lang auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen und Abschrecken in einem Eisbad werden 20 ml an mit Ammoniumchlorid gesättigtem Benzol zugeetzt. Hierauf wird die organische Phase abgetrennt, zunächst mit Wasser und dann mit Salzlake gewaschen und schliesslich vom Lösungsmittel durch Verdampfen unter vermindertem Druck befreit. Der hierbei erhaltene Rückstand wird in Diäthyläther gelöst und mit einer zur vollständigen Ausfällung des Hydrochlorids ausreichenden Menge 4n-ätherischen Salzsäure behandelt. Das hierbei erhaltene Salz wird als gummiartige Masse abfiltriert. Danach wird es in Methylenchlorid suspendiert und mit n-wässriger Natriumhydroxidlösung versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Schicht wird das Methylenchlorid durch Verdampfen unter vermindertem Druck entfernt. Der hierbei erhaltene Verdampfungsrückstand wird auf eine 200-ml-Silikagelsäule aufgegeben, worauf das Chromatogramm mit 4% Methanol enthaltendem Methylenchlorid entwickelt wird. Es werden jeweils 20-ml-Fractionen aufgefangen. Das Lösungsmittel wird durch Verdampfen unter vermindertem Druck entfernt, worauf der Rückstand in Diäthyläther gelöst wird. Die hierbei erhaltene ätherische Lösung wird bis zur beendeten Ausfällung des gewünschten 4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorids mit 4n-ätherischer Salzsäure behandelt. Der hierbei gebildete Niederschlag wird abfiltriert und aus einem Gemisch aus Methylenchlorid und Äthylacetat zur Kristallisation gebracht, wobei man in 34%iger Ausbeute 0,80 g reines 4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid eines Fp von 252° bis 254°C erhält.

Beispiel 2

Teil A:

Entsprechend Beispiel 1, Teil A, jedoch unter Ersatz des Äthylenglykols durch Trimethylenglykol (1,3-Propandiol), 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol (hergestellt entsprechend «J. Amer. Chem. Soc.», 70, 946 (1948)), 2-Phenyl-1,3-propandiol, bzw. 2-Allyl-1,3-propandiol erhält man die entsprechenden Vorläufer, nämlich

Cyclohexan-1,4-dion, Trimethylenmonoketal,
Cyclohexan-1,4-dion, (2,2-Dimethyltrimethylen)monoketal,
Cyclohexan-1,4-dion, (2-Phenyltrimethylen)monoketal, bzw.
Cyclohexan-1,4-dion, (2-Allyltrimethylen)monoketal.

Teil B:

Entsprechend Beispiel 1, Teil B, jedoch unter Ersatz des Cyclohexan-1,4-dion, Äthylenmonoketals durch Cyclohexan-1,4-dion, Trimethylenmonoketal, Cyclohexan-1,4-dion, (2,2-Dimethyltrimethylen)monoketal, Cyclohexan-1,4-dion, (2-Phenyltrimethylen)monoketal bzw. Cyclohexan-1,4-dion, (2-Allyltrimethylen)monoketal erhält man die entsprechenden Zwischenprodukte:

4-Cyano-4-dimethylaminocyclohexanon, Trimethylenketal,
4-Cyano-4-dimethylaminocyclohexanon, (2,2-Dimethyltrimethylen)ketal,
4-Cyano-4-dimethylaminocyclohexanon, (2-Phenyltrimethylen)ketal bzw.
4-Cyano-4-dimethylaminocyclohexanon, (2-Allyltrimethylen)ketal.

Teil C:

Entsprechend Beispiel 1, Teil C, jedoch unter Ersatz des 4-Cyano-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketals durch die gemäss Teil B hergestellten Zwischenprodukte erhält man die entsprechenden gewünschten Verbindungen:

4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Trimethylenketalhydrochlorid,
4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, (2,2-Dimethyltrimethylen)ketalhydrochlorid,
4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, (2-Phenyltrimethylen)ketalhydrochlorid, bzw.
4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, (2-Allyltrimethylen)ketalhydrochlorid.

Beispiel 3

Herstellung von 4-(m-Trifluormethylphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid:

Ein aus 4,79 g (0,024 Mol) m-Trifluormethylbrombenzol, 0,59 g Magnesium und 50 ml Tetrahydrofuran zubereitetes Grignard-Reagens wird mit 1,50 g (0,0071 Mol) 4-Cyano-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketal (hergestellt gemäss Beispiel 1, Teil B) in 40 ml Tetrahydrofuran versetzt. Danach wird das Reaktionsgemisch 17 h lang auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen und Abschrecken in Eis wird es mit 20 ml einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung und Benzol versetzt. Danach wird die organische Lösung abgetrennt, zunächst mit Wasser und dann mit Salzlauge gewaschen. Nun werden die Lösungsmittel durch Abdampfen unter vermindertem Druck entfernt. Der hierbei erhaltene Verdampfungsrückstand wird in Diäthyläther gelöst und mit einer zur vollständigen Ausfällung des Hydrochloridsalzes in Form einer gummiartigen Masse ausreichenden Menge 4n-ätherischen Salzsäure versetzt. Nach dem Dekantieren der überstehenden Flüssigkeit wird die zurückbleibende gummiartige Masse in Methylenchlorid

8

gelöst, worauf die Lösung mit 1n-wässriger Natriumhydroxidlösung versetzt wird. Danach wird die organische Schicht abgetrennt und daraus das Methylenchlorid durch Verdampfen unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Verdampfungsrückstand wird auf eine 200-ml-Silikagelsäule aufgegeben, worauf das Chromatogramm mit 3% Methanol enthaltendem Methylenchlorid entwickelt wird. Durch Dünnschichtchromatographie als geeignet erkannte Fraktionen werden aufgefangen und miteinander vereinigt. Dann wird daraus das Lösungsmittel durch Verdampfen unter vermindertem Druck entfernt, worauf der hierbei angefallene gummiartige Verdampfungsrückstand in Diäthyläther gelöst wird. Die ätherische Lösung wird mit einer bis zur vollständigen Ausfällung des Hydrochloridsalzes ausreichenden Menge 4n-ätherischer Salzsäure behandelt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und danach aus einem Gemisch aus Methylenchlorid und Äthylacetat umkristallisiert, wobei in 24%iger Ausbeute 0,63 g 4-(m-Trifluormethylphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid eines Fp von 231° bis 232°C erhalten wird.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{17}H_{23}ClF_3NO_2$ ergibt folgende Werte:

Ber.: C 55,81; H 6,33; N 3,83
25 Gef.: C 55,63; H 6,66; N 3,94

Beispiel 4

Herstellung von 4-(p-Trifluormethylphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid:

30 In der in Beispiel 3 geschilderten Weise, jedoch unter Ersatz der 4,79 g (0,024 Mol) m-Trifluormethylbrombenzol durch 4,79 g (0,024 Mol) p-Trifluormethylbrombenzol erhält man in 34%iger Ausbeute 0,90 g 4-(p-Trifluormethylphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid eines Fp von 243° bis 244°C.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{17}H_{23}ClF_3NO_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ ergibt folgende Werte:

40 Ber.: C 54,47; H 6,45; N 3,74
Gef.: C 54,56; H 6,24; N 4,13

Die neuen Verbindungen 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 diese Verbindungen 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 neue Verbindungen als Narkotikaantagonisten wirksam. So können sie beispielsweise als 60 Gegenmittel gegen oder zur Verhinderung von übermässige(n) Depressionen des zentralen Nervensystems und des respiratorischen Zentrums aufgrund einer Verabreichung von Morphin oder sonstigen morphinartigen Drogen, z.B. Hydromorphon, Oxymorphon, Methadon und Meperidin, verabreicht werden. Ferner können sie auch bei narkotikaabhängigen Personen Abstinenzsyndrome, beispielsweise Entzugserscheinungen zu diagnostischen Zwecken, hervorrufen.

Die Dosierung dieser Verbindungen zu Analgesiezwecken

reicht gewöhnlich von etwa 0,01 bis etwa 7 mg/kg Körpergewicht des Patienten. Die neuen Verbindungen 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 systemischen Wirkung verabreicht werden.

Die Arzneimittel können an Menschen und Tieren 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 neuen Verbindungen oder ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze verabreicht werden. Die verschiedenen Arzneimittelformen erhält man z.B. in der später geschilderten Weise, wobei pro Einheitsdosis derselben etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise etwa 2,5 bis 300 mg an wirksamem Bestandteil (der Formel I) vorgesehen ist (sind).

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

liche FD- und/oder C-Farbstoffe auf Aluminiumoxidhydrat suspendiert. Geeignete Süßungsmittel sind beispielsweise Rohrzucker, Lactose, Mannit und künstliche Süßstoffe, wie Natriumcyclamat und das Natriumsalz des Benzoessäuresulfimids, 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. Fließfähigkeitsmittelnde 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 Glycerylmonostearat.

Weichgelatinekapseln enthalten soviel Glycerin, 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 Benzoessäuresulfimids. Beispiele für Verdünnungs- oder Streckmittel, Netzmittel und Farbstoffe sind bereits angegeben worden.

Bei pulverförmigen pharmazeutischen Zubereitungen sind die neuen Verbindungen gleichmässig in einem pharmazeu-

tisch 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 neuen Verbindung pro Dosis-einheit 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 Tieres 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 der neuen Verbindung 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 neuer Verbindung, erforderlichenfalls nach dem Schütteln, bilden. Die Konzentration der Lösung ist derart, dass ein Teelöffel voll (5 ml), ein Esslöffel (15 ml) oder ein Teil oder Mehrfaches hiervon eine zur Erzielung der gewünschten pharmakologischen Wirkung wirksame Menge an der neuen Verbindung enthält. Die genaue Dosis hängt vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tiers ab.

Brausegranulate 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 genaue Granulatmenge hängt vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten ab.

Flüssige, oral zu verabreichende Dosierungsformen sind beispielsweise wässrige Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und/oder Suspensionen aus 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 in Form kleiner Kügelchen in der anderen Flüssigkeit dispergiert ist. Öl-in-Wasser-Emulsionen werden zur oralen Verabreichung Wasser-in-Öl-Emulsionen vorgezogen. In Emulsionen verwendbare pharmazeutisch akzeptable Substanzen sind beispielsweise nicht-wässrige Flüssigkeiten, Emulgatoren und Konservierungsmittel. In

Suspensionen sind pharmazeutisch akzeptable Suspendierungsmittel 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 Glycerin, Sorbit, Äthanol und Sirup. Beispiele für Konservierungsmittel sind Glycerin, 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, Tragant, Bentonit, sowie Netzmittel, wie Polyoxyäthylensorbitanmonooleat. Suspendierungsmittel sind beispielsweise Natriumcarboxymethylcellulose, Pectin, Tragant, Veegum und Akaziengummi. Verdünnungs- oder Streckmittel sind beispielsweise Lactose und Rohrzucker. Süssungsmittel sind beispielsweise Rohrzucker, Sirupe, Glycerin und künstliche Süsstoffe, wie Natriumcyclamat und das Natriumsalz des Benzoesäuresulfimids. Netzmittel sind beispielsweise Propylenglykolmonostearat, Sorbitanmonooleat, Diäthylenglykolmonolaurat und Polyoxyäthylenglykolläther. 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 neuen Verbindungen in den Lösungen muss gleichförmig sein. Zumindest muss die Konzentration an dieser Verbindung in der Emulsion und Suspension nach dem Schütteln gleichmässig sein.

Die Konzentration der neuen Verbindung 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, 0,473 l, 0,946 l oder 3,785 l, 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 destillierten Wassers, eine Lösung und/oder Suspension liefern, die gegebenenfalls nach dem Schütteln eine gleichmässige Konzentration an der neuen Verbindung 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 226,89 g, abgepackt, und zwar derart, dass nach Zugabe einer Dosierungseinheit, beispiels-

weise 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 neuen Verbindung 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, Sequestrierer bzw. Chelatbildner und sonstige, aus pharmazeutischen Gründen erforderliche Zusätze.

Beispiele für wässrige Träger sind Natriumchlorid-, Ringer-, isotonische (5%ige) Dextroselösungen, steriles Wasser zur Injektionszwecken, Dextrose- und Natriumchloridinjektionslösungen und laktierte Ringer-Injektionslösungen. Nicht-wässrige parenterale Träger sind beispielsweise fixierte Öle pflanzlichen Ursprungs, beispielsweise Baumwollsaatöl, Maisöl, Sesamöl und Erdnussöl. Wenn die parenteral zu verabreichenden Zubereitungen in Mehrfachdosis-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 Zitate. 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 Sequestrierer bzw. ein geeigneter Chelatbildner für Metallionen ist beispielsweise Äthylendiamintetraessigsäure. Pharmazeutisch erforderliche Zusätze sind beispielsweise Äthanol, Polyäthylenglykol und Polypropylenglykol für mit Wasser mischbare Träger und Natriumhydroxid, Salzsäure, Zitronensäure oder Milchsäure zur pH-Werteinstellung.

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

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

5 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 steril 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 15 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 20 Bestandteil in Freiheit gesetzt wird.

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

Beispiele für solche Grundlagen oder Träger sind Kakao- 25 butter (Theobroma-Öl), Glycerin/Gelatine, Carbowachs (Polyoxyäthylenglykol) und geeignete Mischungen von Mono-, Di- und Triglyceriden von Fettsäuren. Selbstverständlich können auch Kombinationen der verschiedenen Grundlagen zum Einsatz gelangen. Mittel zur Erhöhung des Schmelzpunkts von Suppositorien sind beispielsweise Spermaceti und Wachs. Rektale Suppositorien erhält man entweder nach einem Druckverfahren oder durch Ausformen. Das übliche Gewicht rektaler Suppositorien beträgt etwa 2,0 g.

35 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.

40 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 neuen 45 Verbindungen 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 50 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 Ver-

abreichung). 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 eigener Grenzen.

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

Bevorzugte neue Verbindungen sind die folgenden:

4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketal, freie Base;
 4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid;
 4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon;
 4-(p-Fluorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketal, freie Base;
 4-(p-Fluorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid;

4-(p-Fluorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon;
 4-(p-Anisyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketal, freie Base;
 4-(p-Anisyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid;
 4-(p-Anisyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, freie Base;
 4-(o-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketal, freie Base;
 4-(o-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid;
 4-(o-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon;
 4-(m-Anisyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketal, freie Base;
 4-(m-Anisyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid;
 4-(m-Anisyl)-4-dimethylaminocyclohexanon;
 4-Dimethylamino-4-(p-tolyl)cyclohexanon, Äthylenketal, freie Base;
 4-Dimethylamino-4-(p-tolyl)cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid;
 4-Dimethylamino-4-(p-tolyl)cyclohexanon;
 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon;
 4-(p-Bromphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketal, freie Base;
 4-(p-Bromphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid;
 4-(p-Bromphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon;
 4-(2,4-Dichlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketal, freie Base;
 4-(2,4-Dichlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid;
 4-Dimethylamino-4-(2-thienyl)cyclohexanon, Äthylenketal;
 4-(m-Tolyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, freie Base;
 4-(p-Trifluormethylphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketal, freie Base;
 4-(p-Trifluormethylphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid.