



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

215053

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 11 03 80  
(21) PV 821-81)  
(32) (31)(33) Právo přednosti od 12 03 79  
(19534) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 15 09 81

(45) Vydáno 15 12 84

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>

C 07 C 103/29  
C 07 C 101/42  
C 07 C 15/14  
//A 61 K 31/165  
//A 61 K 31/195

(72) Autor vynálezu

LACEFIELD WILLIAM BRYANT, INDIANAPOLIS, SIMON RICHARD LEE,  
GREENWOOD, INDIANA (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 1,1'-bifenyl-2-ylalkylaminoderivátů

1

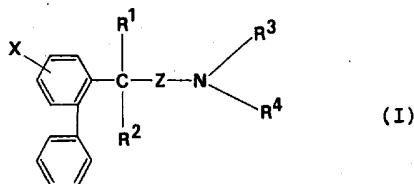
Vynález se týká způsobu výroby nové skupiny 1,1'-bifenyl-2-ylalkylaminoderivátů, které jsou užitečné při chemoterapii kardiovaskulárních poruch.

Kardiovaskulární poruchy jsou odpovědné každoročně za tisíce úmrtí. Srdeční arytmie jsou jednou z těchto poruch přispívající k těmto úmrtím. I když skutečné příčiny arytmií jsou neznámé, předpokládá se, že jsou způsobovány některými abnormalitami v rychlosti, pravidelnosti nebo místě vzniku srdečních impulsů, nebo poruchami ovlivňujícími pořadí aktivace předsíní a komor.

K léčbě arytmií se v současné době používá několik léčiv, z nichž je třeba jmenovat zejména chinidin, prokainamid, lidokain, a digitalis. Velký zájem byl v poslední době zaměřen na nové antiarytmikum, jímž je aprindin (2-aminoindanový derivát - viz americký patent č. 3 923 813). O několika difenylakylaminech bylo rovněž v poslední době uváděno, že vykazují užitečnou antiarytmickou účinnost (viz americké patenty č. 4 001 328, 4 034 011 a 3 987 201).

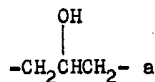
Naneštěstí však většina, pokud ne všechny stávající léčiva, mají nežádoucí vedlejší účinky a proto existuje neustálá potřeba nových léčiv, která by bylo možno použít při léčbě arytmií a jejichž aplikace by byla provázena sníženým výskytem nežádoucích vedlejších účinků.

V souladu s tím popisuje vynález způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

- X znamená atom vodíku nebo halogenový substituent v kterékoli poloze fenylového kruhu,  
 $R^1$  představuje atom vodíku, hydroxylovou skupinu, skupinu  $C\equiv N$ , skupinu  $CONR^5R^6$ , kde  $R^5$  a  $R^6$  nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo představuje zbytek  $CO_2R^8$ , kde  $R^8$  znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,  
 $R^2$  znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,  
 Z představuje skupinu  $-(CH_2)_n-$ , kde  $n$  je číslo o hodnotě 2 až 4, nebo skupinu



- $R^3$  a  $R^4$  nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu  $CH_2$ -alkenyl, kde alkenyl obsahuje 2 až 5 atomů uhlíku nebo fenyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, nebo oba tyto symboly společně se sousedícím atomem dusíku tvoří heterocyklický zbytek obsahující v kruhu 5 až 7 atomů, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí.

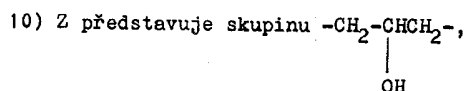
Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I,

ve kterém

- X znamená atom vodíku nebo atom fluoru, chloru nebo bromu, navázaný v poloze 5 bifenylového kruhu,  
 $R^1$  představuje atom vodíku, hydroxylovou skupinu, skupinu  $C\equiv N$ ,  $CONH_2$  nebo  $COOH$ ,  
 $R^2$  znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,  
 Z představuje skupinu  $-(CH_2)_n-$ , kde  $n$  má hodnotu 2 nebo 3, nebo představuje skupinu  $-CH_2CH(OH)CH_2-$  v případě, že  $R^1$  znamená atom vodíku, a  
 $R^3$  a  $R^4$  nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu  $CH_2$ -alkenyl, kde alkenyl obsahuje 2 až 5 atomů uhlíku fenyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, nebo oba tyto symboly společně se sousedícím atomem dusíku tvoří heterocyklický zbytek ze skupiny zahrnující pyrrolidinový a piperidinový zbytek, a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami nebo kvarterní amoniové soli.

Další výhodné sloučeniny obecného vzorce I vyhovují jednomu nebo několika následujícím požadavkům:

- 1) X znamená atom vodíku nebo fluoru,
- 2)  $R^1$  představuje hydroxyskupinu,
- 3)  $R^1$  znamená skupinu  $C\equiv N$ ,
- 4)  $R^1$  představuje skupinu  $CONH_2$ ,
- 5)  $R^2$  znamená atom vodíku,
- 6)  $R^3$  má jiný význam než atom vodíku,
- 7)  $R^3$  představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména skupinu isopropylovou,
- 8)  $R^4$  znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- 9) Z znamená skupinu  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,



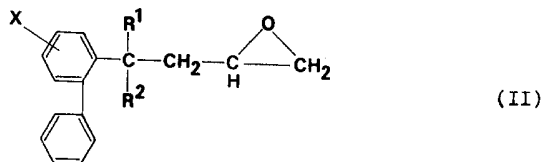
- 11) jedná se o farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami,  
 12) jedná se o farmaceuticky upotřebitelné kvarterní amoniové soli.

Vynález rovněž popisuje farmaceutické prostředky, které obsahují sloučeninu shora uvedeného obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl, v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným nosičem.

Bifenylalkylaminy vyráběné způsobem podle vynálezu jsou zásaditými látkami, které snadno reagují s organickými nebo anorganickými kyselinami za vzniku solí. Ty adiční soli s kyselinami, které jsou v podstatě stejně netoxické jako volné aminy, od nichž jsou odvozeny, se označují jako "farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami" a spadají rovněž do rozsahu vynálezu. Takovéto soli se připravují za použití obvyklých anorganických kyselin, jako kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny fosforečné nebo kyseliny chloristé. Farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami lze rovněž připravit reakcí aminů s organickými kyselinami, jako s kyselinou mravenčí, kyselinou octovou, kyselinou jantarovou, kyselinou maleinovou, kyselinou p-toluensulfonovou nebo methansulfonovou, a s kyselinou citrónovou.

Mezi farmaceuticky upotřebitelné soli náleží rovněž kvarterní amoniové soli aminovýchází obecného vzorce I. Takovéto soli je možno připravit reakcí terciárního bifenylalkylaminu podle vynálezu s alkylačním činidlem, jako s alkylhalogenidem obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfátem s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylbenzen-sulfátem obsahujícím v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku. Mezi typická alkylační činidla běžně používaná k přípravě upotřebitelných kvarterních amoniových solí náleží methylbromid, n-butyljodid, isopentylchlorid, dimethylsulfát, ethylbenzensulfát a diisopropylsulfát.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I se podle vynálezu připravují tak, že se epoxid obecného vzorce II



ve kterém

X a  $R^2$  mají shora uvedený význam a

$R^1$  má shora uvedený význam nebo představuje chráněnou hydroxylovou skupinu, kondenzuje s aminem obecného vzorce



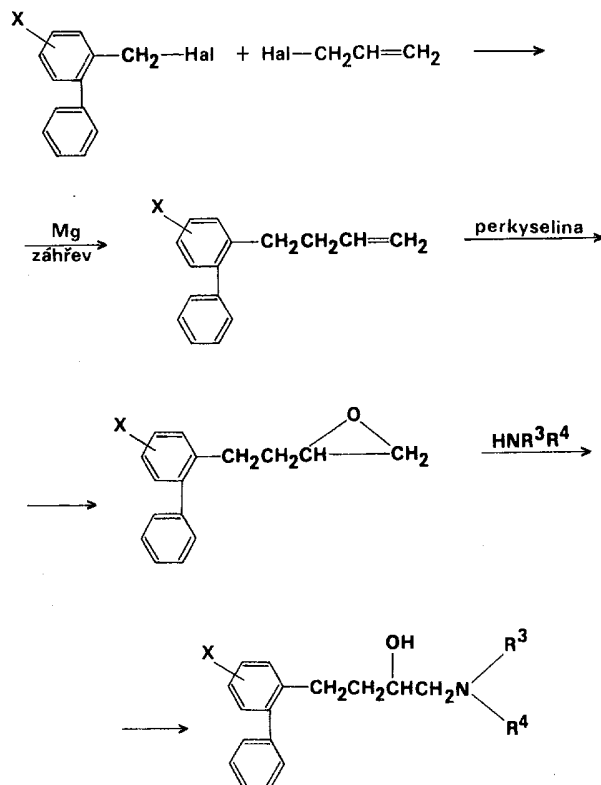
ve kterém

$R^3$  a  $R^4$  mají shora uvedený význam,

a z výsledného produktu se popřípadě odštěpí chránicí skupina, načež se popřípadě získaná báze obecného vzorce I převede na farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

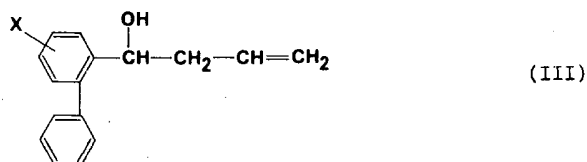
2-hydroxy-4-bifenylylbutylaminy podle vynálezu, tj. sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Z

znamená zbytek  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ , je možno připravit reakcí aminu obecného vzorce  $\text{HNR}^3\text{R}^4$  s 4-bifenylyl-1,2-epoxybutanem. Epoxybutan lze získat oxidací 4-bifenylyl-1-butenu perkyselinou. Potřebný 4-bifenylyl-1-buten je možno připravit reakcí allylhalogenidu s bifenylyl-methylhalogenidem. Celkový průběh reakce znázorňuje reakční schéma:

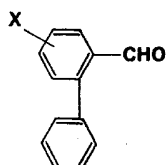


Ve vzorcích uvedených v tomto schématu mají symboly X,  $\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$  shora uvedený význam a Hal znamená atom chloru, bromu nebo jodu.

Výchozí látky obecného vzorce II je možno připravit ze sloučeniny obecného vzorce III

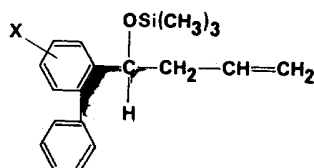


Sloučeniny obecného vzorce III se připravují reakcí aldehydu obecného vzorce



s Grignardovým činidlem vzorce  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{MgBr}$  (viz Org. Syn. 3, 121).

Hydroxysloučeninu obecného vzorce III je možno převést na odpovídající nitril, amid nebo karboxylovou kyselinu, a to běžným způsobem, například bromací bromidem fosforitým a následující reakcí s kyanidem sodným, vedoucí k vzniku příslušného nitrilu, a pak případnou hydrolyzou za vzniku odpovídajícího amidu nebo karboxylové kyseliny. Tyto sloučeniny je možno působením m-chlorperbenzové kyseliny převést na odpovídající epoxidy. Při konverzi sloučeniny obecného vzorce III na epoxid může být nutné nejprve chránit hydroxylovou skupinu, a to například vytvořením silyletheru (viz Syn. Comm. 6, 277 /1976/), který odpovídá obecnému vzorci



Vyrobený epoxidovaný silylether je možno přímo podrobit reakci s aminem obecného vzorce  $\text{HNR}^3\text{R}^4$ , za vzniku příslušné sloučeniny ( $\text{R}^1$  = hydroxyl) nebo jej lze předem zbavit chránicí skupiny.

Kondenzace aminu s 4-bifenylyl-1,2-epoxybutanem se obecně provádí tak, že se epoxid smísí s cca dvou- až třímolárním nadbytkem aminu v inertním organickém rozpouštědle, jako v ethanolu. Reakci je možno uskutečnit v tlakové nádobě při teplotě od 100 do 200 °C, přičemž při této teplotě je reakce v podstatě ukončena za 8 až 16 hodin. K dané reakci je možno použít i méně drastické reakční podmínky. Produkt je možno izolovat odpařením reakčního rozpouštědla a další čištění lze provádět destilací, přípravou soli apod.

Bifenylylalkylaminy odpovídající shora uvedenému obecnému vzorci I, ve kterém  $\text{R}^1$  znamená atom vodíku a Z představuje skupinu  $-(\text{CH}_2)_n-$ , je možno připravit z odpovídajících bifenylylalkanolaminů, v nichž  $\text{R}^1$  znamená hydroxylovou skupinu, dehydratací na odpovídající bifenylylalkenylaminy a následující redukcí olefinické dvojné vazby. Tak například bifenylyl-alkanolamin, jako N-methyl-N-(2-fenethyl)-3-hydroxy-3-(5-brom-1,1'-bifenyl-2-yl)propylamin, je možno dehydratovat reakcí s kyselinou sírovou za vzniku N-methyl-N-(2-fenethyl)-3-(5-brom-1,1'-bifenyl-2-yl)-2-propenylaminu. Hydrogenací posledně zmíněné sloučeniny za použití vhodného katalyzátoru, jako paladia na uhlí, se získá příslušný bifenylylalkylamin, jmenovitě N-methyl-N-(2-fenethyl)-3-(5-brom-1,1'-bifenyl-2-yl)propylamin.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém  $\text{R}^1$  znamená skupinu  $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ , v níž jeden nebo oba symboly  $\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, lze připravit reakcí příslušného chloridu nebo esteru kyseliny, tj. sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $\text{R}^1$  představuje zbytek esteru nebo chloridu kyseliny, s nadbytkem primárního nebo sekundárního aminu obecného vzorce  $\text{HNR}^5\text{R}^6$ .

Bifenylylalkylaminy spadají do rozsahu vynálezu, které nesou snadno odštěpitelné skupiny na aminovém dusíku (tj. kde  $\text{R}^3$  nebo  $\text{R}^4$  představuje snadno odštěpitelnou skupinu), jsou užitečné jako antiarytmika, tak jako meziprodukty. Mezi typické snadno odštěpitelné substituenty na dusíku náleží skupina methylová a benzylová. Tak například N-benzylamin je možno debenzylovat hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru, jako paladia na uhlí. N-methylaminy lze demethylovat reakcí s halogenformiátem a následující bazickou hydrolyzou.

Libovolný z výše popsaných způsobů výroby sloučenin podle vynálezu je možno provádět tak, aby vznikl příslušný N-methyl- nebo N-benzyl- bifenylylalkylamin. Tyto sloučeniny je možno demetylovat nebo debenzylvat za vzniku sloučenin shora uvedeného obecného vzorce, ve kterém oba symboly  $R^3$  a  $R^4$  představují atomy vodíku. Takovéto sloučeniny lze pak podle potřeby realkylovat a získat tak libovolnou z řady dalších sloučenin podle vynálezu. Tak například N-benzyl-N-isopropyl-4-kyan-4-(5-chlor-1,1'-bifenyl-2-yl)butylamin je možno debenzylvat hydrogenací za vzniku odpovídajícího sekundárního aminu, tedy N-isopropyl-4-kyan-4-(5-chlor-1,1'-bifenyl-2-yl)butylaminu. Tento sekundární amin pak je možno podrobit realkylaci, například reakcí s alkylhalogenidem, jako n-pentylbromidem nebo n-propyljodidem, alkenylhalogenidem, jako allylbromidem, 3-pentenyljodidem nebo 2-methyl-2-butenylbromidem, nebo s fenylalkylhalogenidem, jako 2-fenethylbromidem nebo 3-fenylpropyljodidem. Tento alkylační postup představuje výhodnou metodu přípravy široké palety bifenylylalkylaminů z běžných výchozích látek.

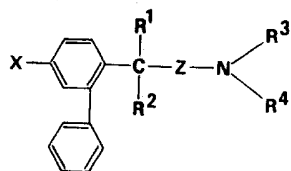
Jak již bylo uvedeno výše, mají bifenylylalkylaminy vyráběné způsobem podle vynálezu zásaditý charakter a mohou proto reagovat s kyselinami za vzniku farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami. Tyto soli se připravují jednoduchým smísením bifenylylalkylaminů s příslušnými kyselinami ve vhodných organických rozpouštědlech, jako v diethyletheru. Adiční soli s kyselinami z roztoku normálně vykrystalují a lze je odfiltrovat a popřípadě překrystalovat.

Pokud bifenylylalkylaminy spadající do rozsahu vynálezu jsou terciární aminy, tj. pokud  $R^3$  a  $R^4$  ve shora uvedeném obecném vzorci I mají v obou případech jiný význam než atom vodíku, snadno se z nich připraví kvarterní amoniové soli reakcí s alkylačními činidly obsahujícími nižší alkylovou skupinu. Tak například reakcí terciárního aminu, jako N,N-dimethyl-3-aminokarbonyl-3-(1,1'-bifenyl-2-yl)propylaminu s alkylačním činidlem, jako allylbromidem, ve vhodném rozpouštědle, jako v dichlormethanu, dojde ke kvarternizaci za vzniku N-allyl-N,N-dimethyl-3-aminokarbonyl-3-(1,1'-bifenyl-2-yl)propylamoniumbromidu. Tyto kvarterní soli vesměs představují vysoce krystalické pevné látky a rovněž spadají do rozsahu vynálezu jako antiarytmika.

Bifenylylalkylaminy podle vynálezu jsou užitečné jako antiarytmika. Skutečnost, že sloučeniny podle vynálezu jsou účinnými antiarytmiky, byla demonstrována na psech trpících srdeční arytmií vyvolanou uabainem. Typický pokus se provádí tak, že se jeden nebo několik nečistokrevných psů libovolného pohlaví anestetizuje natriumpentobarbitalem. Do radiální žíly každého psa se pak zavede křídlová infusní jehla č. 23, již se psu podává uabain k vyvolání arytmie, a testovaná sloučenina. Každý pokusný pes se v průběhu pokusu neustále sleduje na elektrokardiografu. Jakmile srdeční arytmie vyvolaná uabainem přetrvává 30 minut, začne se pomocí křídlové infusní jehly podávat sloučenina podle vynálezu rychlostí 200  $\mu\text{g/kg}$  tělesné hmotnosti psa za minutu.

Pokud arytmie v průběhu 10 minut od začátku podávání testované sloučeniny nepřejde zpět na normální sinusový rytmus (podle sledování elektrokardiografem), zvýší se rychlost infuse testované sloučeniny na 500  $\mu\text{g/kg}$  za minutu. Dojde-li k zvratu arytmie, pokračuje se obecně v infusi testované sloučeniny tak dlouho, až pes dostane dvojnásobek množství účinné látky, které vyvolalo zvrát arytmie na normální sinusový rytmus. Po ukončení testované sloučeniny se srdce psa sleduje pomocí elektrokardiografu až do chvíle než znovu dojde k aritmii, nebo maximálně 2 hodiny, kdy se pokus ukončí.

Výsledky několika takovýchto pokusů jsou uvedeny v následující tabulce. V první části tabulky jsou uvedeny testované sloučeniny, které se označují velkými písmeny, jež jsou pak ve druhé části tabulky uvedeny v prvním sloupci označeném "sloučenina". Většina sloučenin byla testována více než jednou, jak vyplývá z údajů ve sloupci označeném "počet psů". Množství uabainu potřebné k vyvolání arytmie je udáváno v  $\mu\text{g/kg}$  tělesné hmotnosti psa. Dávka vyvolávající zvrát arytmie a celková dávka testované sloučeniny jsou udávány v  $\text{mg/kg}$  tělesné hmotnosti pokusného zvířete. Trvání zvratu arytmie je udáváno v minutách.



| sloučenina | X  | R <sup>1</sup>    | R <sup>2</sup> | Z                                               | R <sup>3</sup>                  | R <sup>4</sup>                  | počet<br>psů |
|------------|----|-------------------|----------------|-------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------|
| A          | F  | H                 | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                 | 2            |
| B          | F  | OH                | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 3            |
| C          | F  | OH                | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                               | i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 4            |
| D          | Cl | OH                | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                 | 3            |
| E          | H  | OH                | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                 | 2            |
| F          | H  | OH                | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                 |                                 | 2            |
| G          | H  | COOH              | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                 | 2            |
| H          | H  | CN                | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                 | 1            |
| I          | H  | H                 | H              | CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub>           | i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 4            |
| J          | H  | CONH <sub>2</sub> | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                 | 2            |

| sloučenina | usabain<br>μg/kg | dávka vyvolávající<br>zvrát (mg/kg) | celková dávka<br>(mg/kg) | trvání zvratu<br>(minuty) |
|------------|------------------|-------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| A          | 80               | 4,0                                 | 8,0                      | 12                        |
|            | 85               | 3,4                                 | --                       | --                        |
| B          | 85               | 2,5                                 | 5,0                      | 32                        |
|            | 75               | 5,8                                 | 11,5                     | 120+                      |
|            | 75               | 3,5                                 | 7,0                      | 18                        |
| C          | 60               | 2,8                                 | 5,5                      | 120+                      |
|            | 70               | 8,0                                 | 9,5                      | 85+                       |
|            | 80               | 3,0                                 | 6,0                      | 65                        |
|            | 70               | 3,0                                 | 6,0                      | 105+                      |
| D          | 70               | 2,5                                 | 5,0                      | 5                         |
|            | 60               | 0,9                                 | 1,8                      | 120+                      |
| E          | 70               | 6,0                                 | 10,0                     | 43+                       |
|            | 70               | 8,5                                 | 8,7                      | 3                         |
|            | 60               | 1,8                                 | 3,6                      | 51                        |

| sloučenina | uabain<br>ug/kg | dávka vyvolávající<br>zvrát (mg/kg) | celková dávka<br>(mg/kg) | trvání zvratu<br>(minuty) |
|------------|-----------------|-------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| F          | 60              | 2,5                                 | 5,0                      | 93                        |
|            | 70              | 3,0                                 | 6,0                      | 42                        |
| G          | 60              | 4,8                                 | 9,5                      | 45                        |
|            | 75              | 10,0                                | 10,0                     | --                        |
| H          | 70              | 6,3                                 | 10,5                     | 13                        |
| I          | 60              | 1,9                                 | 3,8                      | 83                        |
|            | 55              | 2,0                                 | 4,0                      | 48                        |
|            | 70              | 1,5                                 | 3,0                      | 26                        |
|            | 65              | 1,6                                 | 3,2                      | 23                        |
| J          | 70              | 2,6                                 | 5,2                      | 53                        |
|            | 60              | 1,9                                 | 3,8                      | 120+                      |

Farmaceutické prostředky normálně obsahují cca 1 až 50 % hmotnostních sloučeniny podle vynálezu. Látky podle vynálezu je možno podávat parenterálně, například ve formě kapalných injekčních roztoků nebo suspenzí, nebo orálně ve formě pevných směsí, ze kterých se lisují tablety nebo které se plní do želatinových kapslí. Mezi farmaceutické nosiče, ředidla nebo pomocné látky, obvykle používané pro přípravu pevných prostředků, náleží škrob, glukóza, laktóza, želatina, slad, rýžová mouka, silikagel, hydroxyethylcelulóza, uhličitan hořečnatý, benzoan sodný a podobné materiály.

Mezi nosné látky používané v kapalných prostředcích náleží ethanol, roztok chloridu sodného, sterilní voda, glukózový sirup, arabská guma, podzemnicový olej, olej z pšeničných klíčků, sorbitantrioléat, ethyloléat, lecithin apod. Injekční prostředky je možno upravovat pro běžnou parenterální aplikaci intramuskulární, subkutánní nebo, a to výhodně, intravenózní cestou.

Aplikované účinné množství antiarytmicky účinné látky se může měnit v závislosti na způsobu podání, na tom, zda ošetřovaný pacient trpí arytmií v době podání, na závažnosti onemocnění, na ošetřovaném pacientovi a na podobných faktorech. Pacientovi trpícímu arytmií a potřebujícímu ošetření se normálně podává dávka antiarytmika potřebná k zvratu arytmiie na normální sinusový rytmus. Sloučeniny podle vynálezu se obvykle upravují na prostředky k parenterálnímu podání a aplikují se intravenózní infusí v dávce schopné způsobit zvrát arytmiie. Sloučeniny se pak podávají v udržovací dávce, a to buď parenterálně nebo orálně.

Dávka účinné látky, běžně používaná k vyvolání zvratu arytmiie, se pohybuje zhruba od 0,1 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti. Typická účinná dávka při intravenózní aplikaci se pohybuje zhruba od 0,5 do 20 mg/kg. Udržovací léčba se provádí podáváním účinné sloučeniny podle vynálezu v dávce zhruba od 0,1 do 35 mg/kg tělesné hmotnosti. Tableta vhodná pro orální aplikaci k udržovací léčbě nebo profylaktickému ošetření pacienta v humánní medicíně může obsahovat například zhruba od 7 do 750 mg bifenylalkylaminu podle vynálezu v kombinaci s vhodným nosičem. Takovouto tabletu je možno podávat pacientovi k účinnému zvládnutí srdeční arytmiie zhruba jednou až třikrát denně.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

## P ř í k l a d 1

## N,N-diisopropyl-2-hydroxy-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)-butylamin

Roztok 4,0 g 1,2-epoxy-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)butanu v 50 ml ethanolu obsahujícího 6,0 g diisopropylaminu se v tlakové reakční nádobě zahřeje na 160 °C a při této teplotě se 16 hodin míchá. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se zahustí na olejovitý zbytek. Tento olejovitý materiál se rozpustí ve 200 ml diethyletheru, roztok se promyje vodou a extrahuje se 6 N kyselinou chlorovodíkovou. Kyselá vrstva se oddělí, promyje se čerstvým diethyletherem a zalkalizuje se přidáním 10% hydroxidu sodného. Alkalický roztok se několikrát extrahuje diethyletherem, etherické extrakty se spojí a po promytí vodou se vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá olejovitý produkt, který destilací poskytne 1,8 g N,N-diisopropyl-2-hydroxy-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)butylaminu o teplotě varu 168 až 171 °C/27 Pa.

Pro  $C_{22}H_{31}NO$

vypočteno: 81,18 % C, 9,60 % H, 4,30 % N;  
nalezeno: 81,42 % C, 9,82 % H, 4,26 % N.

## P ř í k l a d 2

Za použití analogického postupu jako v příkladu 1 se 1,2-epoxy-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)butan nechá reagovat s isopropylaminem za vzniku N-isopropyl-2-hydroxy-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)butylaminu. Takto vzniklý bazický amin poskytne reakcí s chlorovodíkem N-isopropyl-2-hydroxy-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)butylamoniumchlorid o teplotě tání 153 až 154 °C.

Pro  $C_{19}H_{25}ClNO$

vypočteno: 71,34 % C, 8,19 % H, 4,38 % N;  
nalezeno: 71,21 % C, 7,95 % H, 4,36 % N.

## P ř í k l a d 3

## N-terc.butyl-4-hydroxy-4-[(5-fluor-1,1'-bifenyl)-2-yl]butylamoniumchlorid

K roztoku 5,0 g N-terc.butyl-4-hydroxy-4-[(5-fluor-1,1'-bifenyl)-2-yl]butylaminu ve 200 ml diethyletheru se za míchání přidá nadbytek chlorovodíku. Vyloučená sraženina se odfiltruje a překrystaluje se z ethanolu a diethyletheru. Získá se 3,2 g N-terc.-butyl-4-hydroxy-4-[(5-fluor-1,1'-bifenyl)-2-yl]butylamoniumchloridu o teplotě tání 143 až 145 °C.

Pro  $C_{20}H_{27}ClFNO$

vypočteno: 68,26 % C, 7,73 % H, 3,98 % N;  
nalezeno: 68,03 % C, 7,98 % H, 3,92 % N.

## P ř í k l a d y 4 až 9

Postupem popsaným v příkladu 3 se připraví následující adiční soli odpovídajících aminů s kyselinami:

N,N-diisopropyl-4-hydroxy-4-[(5-fluor-1,1'-bifenyl)-2-yl]butylamoniumchlorid o teplotě tání 153 až 155 °C,

Pro  $C_{22}H_{32}ClNO$

vypočteno: 69,55 % C, 8,22 % H, 3,69 % N;  
nalezeno: 69,34 % C, 8,19 % H, 3,61 % N.

N-isopropyl-4-hydroxy-4-methyl-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)-butylamoniumchlorid o teplotě tání 185 až 186 °C,

Pro  $C_{20}H_{28}ClNO$

vypočteno: 71,94 % C, 8,45 % H, 4,19 % N;  
nalezeno: 71,84 % C, 8,48 % H, 4,02 % N.

N-isopropyl-4-methyl-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)butylamoniumchlorid o teplotě tání 182 až 183 °C,

Pro  $C_{20}H_{28}ClNO$

vypočteno: 75,56 % C, 8,88 % H, 4,41 % N;  
nalezeno: 75,83 % C, 8,57 % H, 4,20 % N.

N,N-diisopropyl-4-hydroxy-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)butylamoniumchlorid o teplotě tání 172 až 174 °C,

Pro  $C_{22}H_{32}ClNO$

vypočteno: 73,00 % C, 8,91 % H, 3,87 % N;  
nalezeno: 72,80 % C, 8,61 % H, 3,93 % N.

N-isopropyl-N-methyl-4-hydroxy-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)-butylamoniumchlorid o teplotě tání 130 až 133 °C,

Pro  $C_{20}H_{28}ClNO$

vypočteno: 71,94 % C, 8,45 % H, 4,19 % N;  
nalezeno: 72,08 % C, 8,22 % H, 3,92 % N.

P ř í k l a d 10

N,N-dimethyl-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)butylamin

Roztok 4,6 g N,N-dimethyl-4-hydroxy-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)butylamoniumchloridu ve 100 ml 4 N kyseliny sírové se zahřeje na 100 °C a 1 hodinu se míchá. Reakční směs se ochladí na 5 °C a zalkalizuje se přidavkem 10% hydroxidu sodného. Alkalický roztok se extrahuje diethyletherem, etherické extrakty se spojí a po promytí vodou se vysuší. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 3,3 g N,N-dimethyl-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)-3-butenylaminu.

Roztok 3,0 g N,N-dimethyl-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)-3-butenylaminu ve 200 ml ethylacetátu, obsahující 2,0 g 5% paladia na uhlí, se 1 hodinu míchá při teplotě 25 °C ve vodíkové atmosféře za tlaku 0,28 MPa. Reakční směs se zfiltruje a z filtrátu se odpaří rozpouštědlo. Olejovitý zbytek se rozpouští ve 100 ml diethyletheru a do roztoku se za míchání uvede nadbytek chlorovodíku. Vyloučená sraženina se odfiltruje a překrystaluje se z ethanolu a diethyletheru. Získá se 2,1 g N,N-dimethyl-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)butylamoniumchloridu o teplotě tání 114 až 116 °C.

Pro  $C_{18}H_{24}ClNO$

vypočteno: 74,59 % C, 8,35 % H, 4,83 % N;  
nalezeno: 74,48 % C, 8,30 % H, 4,71 % N.

P ř í k l a d 11

N-isopropyl-3-aminokarbonyl-3-(1,1'-bifenyl-2-yl)-propylamin

Roztok 2,1 g N-benzyl-N-isopropyl-3-aminokarbonyl-3-(1,1'-bifenyl-2-yl)propylaminu ve 200 ml ethanolu, obsahující 2,0 g 5% paladia na uhlí, se za míchání 45 minut zahřívá na 40 °C ve vodíkové atmosféře za tlaku 0,42 MPa. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se zahustí odpařením rozpouštědla. Zbytek se rozpustí v diethyletheru, roztok se promyje vodou, odpaří se a odparek se krystaluje z n-hexanu. Získá se 150 mg N-isopropyl-3-aminokarbonyl-3-(1,1'-bifenyl-2-yl)propylaminu o teplotě tání 92 až 95 °C.

Pro  $C_{19}H_{24}N_2O$

vypočteno: 76,99 % C, 8,16 % H, 9,45 % N;  
nalezeno: 76,78 % C, 8,14 % H, 9,57 % N.

P ř í k l a d 12

Za použití analogického postupu se hydrogenuje příslušný N-benzylamin za vzniku N-isopropyl-4-aminokarbonyl-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)butylaminu o teplotě tání 121 až 122 °C.

Pro  $C_{20}H_{26}N_2O$

vypočteno: 77,38 % C, 8,44 % H, 9,02 % N;  
nalezeno: 77,19 % C, 8,16 % H, 8,91 % N.

P ř í k l a d 13

1-methyl-1-[4-hydroxy-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)butyl]-pyrrolidiniumjodid

K roztoku 3,0 g 1-[4-hydroxy-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)butyl]pyrrolidinu v 10 ml ethanolu se za míchání přidá v jediné dávce 1,3 g methyljodidu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Krystalizací olejovitého zbytku z petroletheru se získá 4,2 g 1-methyl-1-[4-hydroxy-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)butyl]pyrrolidiniumjodidu o teplotě tání 157 až 159 °C.

Pro  $C_{21}H_{28}INO$

vypočteno: 57,67 % C, 6,45 % H, 3,20 % N;  
nalezeno: 57,75 % C, 6,19 % H, 3,22 % N.

P ř í k l a d 14

Za použití postupu popsaného v příkladu 13 se reakcí příslušného terciárního aminu s alkylačním činidlem získá kvarterní amoniová sůl, a to N,N-dimethyl-N-isopropyl-4-hydroxy-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)butylamoniumjodid o teplotě tání 93 až 95 °C.

Pro  $C_{21}H_{30}INO$

vypočteno: 57,41 % C, 6,88 % H, 3,19 % N;  
nalezeno: 56,93 % C, 6,69 % H, 3,19 % N.

## P ř í k l a d 15

N,N-dimethyl-4-hydroxy-4-[(5-chlor-1,1'-bifenyl)-2-yl]butylamoniumchlorid

Do tříhrdlé třílitrové baňky opatřené míchadlem a teploměrem se vnese 5,0 g (0,21 mol) hořčíku, přidá se takové množství etheru, aby byl hořčík právě pokryt a hořčík se aktivuje pomalým přidáváním malého množství ethylendibromidu. K výsledné směsi se přidá etherický roztok 31,6 g (0,2 mol) N,N-dimethyl-3-chlorpropylaminu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti až k rozpuštění prakticky všeho hořčíku. Po přikapání etherického roztoku 48,7 g (0,23 mol) 2-fenyl-4-chlorbenzaldehydu se reakční směs přes noc míchá, příštího rána se cca 3 hodiny mírně vaří pod zpětným chladičem, načež se rozloží nasyceným roztokem chloridu amonného a vnese se do diethyletheru.

Směs se extrahuje 6 N kyselinou chlorovodíkovou, extrakt se zalkalizuje 10% hydroxidem sodným, alkalická fáze se extrahuje diethyletherem, organický extrakt se promyje vodou a vysuší se síranem sodným. Po zahuštění roztoku vykristaluje pevný materiál, který se rozpustí v diethyletheru a působením chlorovodíku se převede na sloučeninu uvedenou v názvu.

Produkt rezultující ve výtěžku 13,7 g taje při 119 až 121 °C.

## P ř í k l a d 16

N,N-dimethyl-4-[(5-chlor-1,1'-bifenyl)-2-yl]-3-butenylamoniumchlorid

V baňce o objemu 250 ml se 3,0 g (0,1 mol) produktu z příkladu 15 za míchání 6 hodin vaří pod zpětným chladičem v 80 ml 4 N kyseliny sírové. Reakční směs se ochladí, vnese se do vody s ledem, zalkalizuje se 10% hydroxidem sodným, extrahuje se diethyletherem, extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a zahustí se. Takto získaná báze se převede na hydrochlorid (sloučenina uvedená v názvu) a pak se překrystaluje z ethanolu a diethyletheru. Získá se 1,6 g žádaného produktu o teplotě tání 149,5 až 150 °C.

## P ř í k l a d 17

N,N-dimethyl-4-[(5-chlor-1,1'-bifenyl)-2-yl]butylamoniumchlorid

8,4 g (0,011 mol) N,N-dimethyl-4-[(5-chlor-1,1'-bifenyl)-2-yl]-3-butenylamoniumchloridu se ve 200 ml ethanolu hydrogenuje v přítomnosti 1,0 g 5% paladia na uhlí postupem popsaným v příkladu 10. Ve výtěžku 1,8 g se získá žádaný produkt o teplotě tání 131 až 133 °C.

## P ř í k l a d 18

Tento příklad popisuje složení a přípravu prostředku vhodného k orální aplikaci:

|                                                                |       |
|----------------------------------------------------------------|-------|
| složka                                                         | mg    |
| N-isopropyl-4-hydroxy-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)butylamoniumchlorid | 25    |
| škrob                                                          | 200   |
| sacharóza                                                      | 275   |
|                                                                | <hr/> |
|                                                                | 500   |

Shora uvedené složky se spolu s vhodnou kluznou látkou důkladně promísí a ze směsi se vylisuje tableta.

## Příklad 19

Tento příklad popisuje složení a přípravu prostředku vhodného k intravenózní aplikaci:

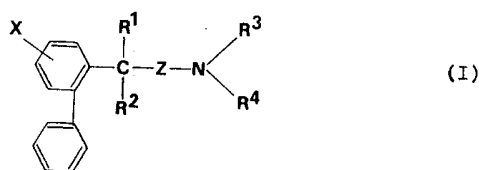
složka

|                                                                              |        |
|------------------------------------------------------------------------------|--------|
| N,N-diethyl-4-aminokarbonyl-4-(5-fluor-1,1'-bifenyl-2-yl)butylamoniumchlorid | 250 mg |
| isotonický roztok chloridu sodného                                           | 500 ml |
| 10% vodná glukóza                                                            | 500 ml |

Smísením shora uvedených složek se připraví infusní roztok.

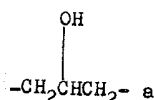
## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 1,1'-bifenyl-2-ylalkylaminoderivátů obecného vzorce I

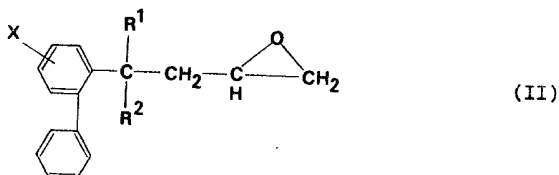


ve kterém

- X znamená atom vodíku nebo halogenový substituent v kterékoli poloze fenylového kruhu,
- R<sup>1</sup> představuje atom vodíku, hydroxylovou skupinu, skupinu C≡N, skupinu CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, kde R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo představuje zbytek CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, kde R<sup>8</sup> znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R<sup>2</sup> znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
- Z představuje skupinu -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, kde n je číslo o hodnotě 2 až 4, nebo skupinu



- R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu CH<sub>2</sub>-alkenyl, kde alkenyl obsahuje 2 až 5 atomů uhlíku nebo fenylnalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, nebo oba tyto symboly společně se sousedícím atomem dusíku tvoří heterocyklický zbytek obsahující v kruhu 5 až 7 atomů,
- a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že epoxid obecného vzorce II



ve kterém

$X$  a  $R^2$  mají shora uvedený význam a

$R^1$  má shora uvedený význam nebo představuje chráněnou hydroxylovou skupinu, kondenzuje s aminem obecného vzorce



ve kterém

$R^3$  a  $R^4$  mají shora uvedený význam,

a z výsledného produktu se popřípadě odštěpí chránicí skupina, načež se popřípadě získá báze obecného vzorce I převede na farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

$X$  znamená atom vodíku nebo atom fluoru, chloru nebo bromu, navázaný v poloze 5 bifenyllového kruhu,

$R^1$  představuje atom vodíku, hydroxylovou skupinu, skupinu  $C\equiv N$ ,  $CONH_2$  nebo  $COOH$ ,

$R^2$  znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

$Z$  představuje skupinu  $-(CH_2)_n-$ , kde  $n$  má hodnotu 2 nebo 3, nebo představuje skupinu  $-CH_2CH(OH)CH_2-$  v případě, že  $R^1$  znamená atom vodíku, a

$R^3$  a  $R^4$  nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu  $CH_2$ -alkenyl, kde alkenyl obsahuje 2 až 5 atomů uhlíku nebo fenyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, nebo oba tyto symboly společně se sousedícím atomem dusíku tvoří heterocyklický zbytek ze skupiny pyrrolidinu a piperidinu,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami nebo kvarterních amoniových solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce II a aminy obecného vzorce  $HNR^3R^4$ , v nichž  $X$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mají v tomto bodu uvedený význam a  $R^1$  má v tomto bodu uvedený význam nebo znamená chráněnou hydroxylovou skupinu.