



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

225833

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 87/458

- (22) Přihlášeno 14 04 81
(21) (PV 2820-81)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 17 04 80
(141229) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 24 06 83
(45) Vydáno 15 01 86

(72) Autor vynálezu

LAVAGNINO EDWARD RALPH, PIKE ANDREW JOSEPH, CAMPBELL JACK BEUFORD,
INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu

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

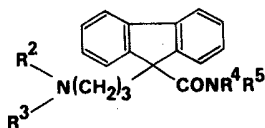
(54) Způsob výroby 9-karbamoyl-9-aminoalkylfluorenových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby 9-karbamoyl-9-aminoalkylfluorenových derivátů vykazujících antiarytmickou účinnost, za použití nových intermediárních 9-karbamoyl-9-(2-kyanethyl)-fluorenů, a způsobu výroby těchto nových meziproduktů.

Příprava 9-substituovaných fluorenových derivátů je rozsáhle popsána v literatuře. Tak například americký patentní spis č. 3 235 544 popisuje přípravu 9-hydroxy-9-(1-amino-2-propyl)fluorenů za použití intermediárního 9-(1-kyanethyl)-9-hydroxyfluorenu.

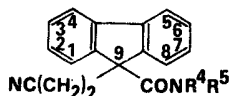
Vynález popisuje způsob výroby sloučenin obecného vzorce



ve kterém

R^4 a R^5 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a
 R^2 a R^3 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce I



(I)

ve kterém

225833

R^4 a R^5 mají shora uvedený význam,

redukuje v přítomnosti aminu obsahujícího žádané substituenty R^2 a R^3 , načež se výsledný produkt popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

Alkyllovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku se míní takové skupiny, jako skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová butylová, sek. butylová, isobutylová a terc.butylová.

Výhodné je, znamenají-li oba symboly R^4 a R^5 atomy vodíku. Výhodnou sloučeninou, kterou je možno připravit způsobem podle vynálezu, je 9-(3-isopropylaminopropyl)-9-karbamoylfluoren a jeho farmaceuticky upotřebitelné soli.

Nové výchozí látky obecného vzorce I je možno vyrobit reakcí odpovídajícího 9-karbamoylfluorenu s akrylonitrilem v přítomnosti báze, s výhodou kationické báze. 9-Karbamoylfluoreny jsou v literatuře týkající se organické chemie dobře známy. Shora zmíněná reakce se provádí při mírné teplotě a je ukončena v ekonomicky výhodné krátké době.

Výhodnými bázemi, v jejichž přítomnosti se reakce provádí, jsou báze kationické kvarterní amoniumhydroxidy, z nichž je možno jako nejvýhodnější příklad jmenovat benzyltrimethylamoniumhydroxid, který vyrábí a distribuje firma Rohm and Haas Corporation pod obchodním označením Triton B. Mezi další příbuzné báze, které jsou rovněž velmi výhodné, náleží tetraethylamoniumhydroxid, fenyltrimethylamoniumhydroxid, methyltributylamoniumhydroxid apod. K reakci je potřebné pouze katalytické množství kvarterního amoniumhydroxidu, jako zhruba od 0,01 do 0,5 mol na každý mol vyráběné sloučeniny.

Je možno použít i jiné báze než kvarterní amoniové sloučeniny, jako anorganické báze, například hydroxidy, uhličitany a hydrogenuhličitany sodné, draselné a lithné, alkoxidy alkalických kovů, jako butoxid lithný, a methoxid sodný, alkylolithné sloučeniny, jako butyllithium a ethyllithium, a hydridy, jako hydrid sodný a hydrid draselný. Báze tohoto typu, jako báze uvedené výše, se používají ve stejném molárním množství jako reakční složky nebo v mírném nadbytku.

Reakce se provádí v inertním organickém rozpouštědle. Volba rozpouštědla nehraje rozhodující úlohu a je možno použít libovolné vhodné rozpouštědlo z různých skupin rozpouštědel, jako jsou ethery, alkany, halogenované uhlovodíky, estery, amidy a ketony. Konkrétně je možno jako vhodná rozpouštědla jmenovat, kromě četných jiných, dioxan, tetrahydrofuran, diethylether, ethylacetát, hexan, chlorbenzen, di- a trichlorbenzeny, brommethan, aceton, methylisobutylketon, dimethylformamid, dimethylacetamid, ethanol, butanol apod.

Reakce se účelně provádí při teplotě v rozmezí zhruba od 0 °C do 100 °C. Často je výhodné pracovat za varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Reakce se s výhodou provádí při středně zvýšené teplotě v rozmezí zhruba od teploty místnosti do 75 °C a ještě výhodněji se pracuje při teplotě zhruba od 35 °C do 75 °C.

Není nezbytně nutné používat některou z reakčních složek v podstatném nadbytku. Jak je však v organické chemii obvyklé, je možno používat malý nadbytek levnější reakční složky, obvykle akrylonitrilu, aby se zajistilo úplné spotřebování dražší reakční složky. K tomuto účelu se používají malé nadbytky v rozmezí od 1 do 10 %. Použití vyšších nadbytků, dokonce až do 100 % nebo výše, není reakci na závadu a tyto vysoké nadbytky je také možno, je-li to žádoucí použít, jak již však bylo uvedeno výše, nejsou vyšší nadbytky některé z reakčních složek potřebné.

Pořadí přidávání reakčních složek není při shora popsaném postupu důležité. Zcela uspokojivě je možno reakci uskutečnit tak, že se obě reakční složky a báze smísí v rozpouštědle a reakční směs se zahřeje na žádanou teplotu. K prakticky úplnému proběhnutí reakce stačí

reakční doba v rozmezí zhruba od 1 do 12 hodin. V některých případech je možno použít i kratší reakční doby, zejména v případě, že se pracuje při teplotě v horní části teplotního rozmezí.

S výhodou se reakce provádí tak, že se reakční složky ve stechiometrickém množství smísí sází a reakční směs se několik málo hodin zahřívá zhruba na 50 °C, pak se přidá určitý nadbytek akrylonitrilu a další báze, a výsledná směs se několik hodin nebo přes noc míchá při teplotě cca 50 °C.

Přípravu sloučenin obecného vzorce I ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

9-karbamoyl-9-(2-kyanethyl)fluoren

4,2 g 9-karbamoylfluorenu se při teplotě 45 °C rozpustí ve 300 ml dioxanu a k roztoku se přidá 0,4 ml preparátu Triton B (40% benzyltrimethylamoniumhydroxid v methanolu) a 1,1 g akrylonitrilu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě 70 °C, pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti a stát přes noc. Dioxan se odpaří ve vakuu a olejovitý zbytek se vyjme směsí ethylacetátu a vody. Vrstvy se oddělí, organická vrstva se promyje třikrát vodou a jednou nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří ve vakuu na pěnovitý zbytek, který se vyjme dichlormethanem. Roztok se povaří a až do počínající krystalizace se k němu přidává hexan. Výsledná směs se přes noc chladí, načež se krystaly odfiltrují. Po promytí hexanem a vysušení ve vakuu při teplotě 40 °C se získá 3,2 g žádaného produktu o teplotě tání 148 až 152 °C (slinuje při 143 °C).

IČ spektrum produktu, měřené v chloroformu, obsahuje nitrilový pás při 2 260 cm⁻¹, pásy amidických protonů při 3 400 a 3 520 cm⁻¹, a karbonylový pás při 1 690 cm⁻¹.

NMR spektrum produktu, měřené při 60 MHz v deuterochloroformu za použití tetramethylsilanu jako vnitřního standardu, obsahuje triplety (2H) se středy při cca 1,6 a 2,8 δ, přiřazené protonům methylenových skupin.

P ř í k l a d 2

9-karbamoyl-9-(2-kyanethyl)fluoren

100 g 9-karbamoylfluorenu se v pětilitrové baňce rozmíchá ve 3 375 ml tetrahydrofuranu. Směs se za míchání zahřeje na 45 °C a přidá se k ní 10 ml preparátu Triton B. Výsledná směs se při konstantní teplotě 15 minut míchá, načež se k ní v jediné dávce přidá 26,2 g akrylonitrilu. Reakční směs se 3 hodiny míchá za varu pod zpětným chladičem, pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti a zahustí se ve vakuu na pevný zbytek, který se vyčistí postupem posaným v příkladu 1. Získá se 110 g produktu, který je podle analytické identifikace totožný s produktem připraveným v příkladu 1.

P ř í k l a d 3

9-karbamoyl-9-(2-kyanethyl)fluoren

500 g 9-karbamoylfluorenu se pod dusíkem rozmíchá ve 13 litrech tetrahydrofuranu, směs se za míchání zahřeje na 50 °C a přidá se k ní nejprve 50 ml preparátu Triton B a pak 131 g akrylonitrilu. Výsledná směs se 6 hodin míchá při teplotě 50 °C, pak se k ní přidá dalších 65 g akrylonitrilu a 25 ml preparátu Triton B a výsledná směs se přes noc míchá při teplotě 50 °C.

Reakční směs se ochladí, zfiltruje se přes pomocný filtrační prostředek a filtrát se odpaří ve vakuu. Pevný odparek se rozpustí ve směsi ethylacetátu a vody, vrstvy se oddělí a z organické vrstvy se postupem popsaným v příkladu 1 izoluje produkt. Surový produkt poskytne po překrystalování z methanolu 433 g vyčištěného produktu identického s materiálem získaným v příkladu 1.

Příklad 4

9-(2-kyanethyl)-9-(N,N-dimethylkarbamoyl)fluoren

Do třílitrové baňky se vnese 28 g 9-(N,N-dimethylkarbamoyl)fluorenu a přidá se 1 litr tetrahydrofuranu. Směs se zahřeje na 45 °C, přidá se k ní 10 ml preparátu Triton B, výsledná směs se při konstantní teplotě 15 minut míchá, načež se k ní v jediné dávce přidá 8 g akrylonitrilu. Reakční směs se 3 hodiny míchá za varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a zahustí se ve vakuu, čímž se získá 51,8 g olejovitého materiálu. Produkt se izoluje postupem popsaným v příkladu 1 a po překrystalování z hexanu poskytne 15 g prvního podílu vyčištěného produktu, tajícího při 109 až 110 °C.

IČ spektrum produktu obsahuje charakteristický karbonylový pás při 1 610 cm^{-1} a charakteristický nitrilový pás při 2 220 cm^{-1} .

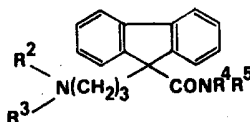
Příklad 5

9-(2-kyanethyl)-9-(N-methylkarbamoyl)fluoren

Postupem popsaným v příkladu 4 se nechá 36,8 g 9-(N-methylkarbamoyl)fluorenu reagovat s 10,6 g akrylonitrilu v přítomnosti 10 g preparátu Triton B v tetrahydrofuranu. Reakční směs se zahustí ve vakuu na polotuhý zbytek, který se vnese do směsi vody s ledem a ethylacetátu. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a vysuší se síranem sodným, načež se odpaří k suchu. Získá se 45,8 g surového produktu, který po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a hexanu poskytne 30 g žádaného produktu o teplotě tání 185 až 187 °C.

IČ spektrum produktu obsahuje karbonylový pás při 1 685 cm^{-1} a nitrilový pás při 2 270 cm^{-1} .

Jak již bylo výše uvedeno, jsou sloučeniny obecného vzorce I užitečné jako meziprodukty pro syntézu důležité skupiny antiarytmicky účinných sloučenin obecného vzorce



ve kterém R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají shora uvedený význam, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí.

Antiarytmicky účinné látky uvedené výše je možno připravit z výchozích látek obecného vzorce I redukcí v přítomnosti aminu obsahujícího substituenty R^2 a R^3 .

Reakci podle vynálezu je možno uskutečnit hydrogenací sloučeniny obecného vzorce I v přítomnosti aminu obecného vzorce



ve kterém R^2 a R^3 mají bezprostředně výše uvedený význam.

Tuto reduktivní aminaci je možno provádět za tlaku vodíku zhruba od 0,2 MPa do 15 MPa, a při teplotě zhruba od teploty místnosti do 100 °C. K této reakci jsou vhodné obvyklé hydrogenační katalyzátory. Tak je možno používat katalyzátory na bázi platiny, paladia, niklu, rhodia a ruthenia, tak jak je to pro ten který případ žádoucí. Kysličník platičitý je výhodným katalyzátorem pro práci při poměrně nízkých teplotách a tlacích, a paladium na uhlí je výhodným katalyzátorem při relativně vysokých teplotách a tlacích. V reakční směsi mohou být přítomna organická rozpouštědla, s výhodou se však reakce provádí bez rozpouštědla, za použití dostatečného nadbytku aminu, aby vznikla míchatelná kapalná směs. Je-li to však žádoucí, je pochopitelně možno jako rozpouštědla použít ethery, alkoholy, aromáty a amidy.

Při reduktivní aminaci podle vynálezu je možno používat hydrogenační katalyzátor v množství cca 1 % až 25 %, vztaženo na hmotnost výchozího materiálu. Množství katalyzátoru nehraje rozhodující úlohu, obvykle se však dává přednost použití katalyzátoru v množství zhruba od 5 % do 20 %.

Konverzi meziproductů obecného vzorce I na finální antiarytmicky účinné látky ilustrují následující přípravy, jimiž se však rozsah vynálezu nikterak neomezuje.

P ř í p r a v a 1

6,56 g 9-karbamoyl-9-(2-kyanethyl)fluorenu se smísí se 75 ml isopropylaminu a směs se 16 hodin hydrogenuje při teplotě 60 °C za tlaku 0,4 MPa v přítomnosti 2 g kysličníku platičitého. Při reakci se spotřebuje 0,05 mol molekulárního vodíku, což je teoretické množství.

Reakční směs se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu na pevný odparek. Tento pevný odparek se vyjme tetrahydrofuranem a roztok se odpaří na pevný zbytek. Tento postup se třikrát opakuje, čímž se odstraní zbývající isopropylamin. Pevný zbytek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se dvakrát extrahuje 1N kyselinou chlorovodíkovou. Kyselé extrakty se spojí, promyjí se ethylacetátem, pak se převrství dalším ethylacetátem a zalkalizují se 50% vodným roztokem hydroxidu sodného, přičemž se produkt z vodné vrstvy vylučuje a rozpouští se v ethylacetátové vrstvě. Bázická vrstva se oddělí a extrahuje se ještě dvakrát dalším ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, 16 hodin se suší síranem sodným, pak se zfiltrují a odpaří se ve vakuu na pevný 9-karbamoyl-9-(3-isopropylaminopropyl)fluoren o teplotě tání 94 až 95 °C.

Tento pevný materiál se rozpustí v methanolu, roztok se zfiltruje a uvádí se do něj bezvodý chlorovodík. Výsledný roztok se odpaří ve vakuu na pevný odparek, ten se vyjme methanolem a dvakrát se odpaří k odstranění co možno největšího množství chlorovodíku. Pevný zbytek se krystaluje z 10 ml horkého chloroformu, krystaly se odfiltrují, promyjí se studeným chloroformem a vysuší se ve vakuu při teplotě 60 °C, čímž se získá 2,1 g 9-karbamoyl-9-(3-isopropylaminopropyl)fluoren-hydrochloridu o teplotě tání 216,5 až 217 °C.

P ř í p r a v a 2

Do vysokotlakého hydrogenačního aparátu o objemu 4 litrů se předloží 500 g 9-karbamoyl-9-(2-kyanethyl)fluorenu, 1 400 ml isopropylaminu a 100 g 5% paladia na uhlí jako katalyzátoru, a aparatura se natlakuje vodíkem na 10 MPa. Reakční směs se 10 hodin zahřívá za míchání na 100 °C, pak se nechá vychladnout, vypláchne se z reaktoru tetrahydrofuranem a zfiltruje se. Filtrát se odpaří k suchu a produkt se izoluje a převede se na hydrochlorid postupem popsaným v přípravě 1. Získá se 391 g 9-karbamoyl-9-(3-isopropylaminopropyl)fluoren-hydrochloridu, identického s produktem získaným v přípravě 1.

Příprava 3

13 g 9-(2-kyanethyl)-9-(N,N-dimethylkarbamoyl)fluorenu se v přítomnosti 115 ml isopropylaminu a 3 g 5% paládía na uhlí jako katalyzátoru 10 hodin hydrogenuje při teplotě 100 °C za tlaku 10 MPa. Reakční směs se z reaktoru vymyje tetrahydrofuranem, zfiltruje se a zahustí se ve vakuu, čímž se získá 17 g olejovité látky, která se rozpustí v diethyletheru. Roztok se vylíje do vody s ledem, etherická vrstva se promyje vodou a třikrát se extrahuje 6N kyselinou chlorovodíkovou. Kyselé extrakty se spojí, zalkalizují se 10% roztokem hydroxidu sodného a vyloučený olej se extrahuje diethyletherem. Etherické extrakty se třikrát promyje vodou, vysuší se bezvodým síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Získá se 16,8 g olejovitého zbytku, který se rozpustí v suchém diethyletheru a do etherického roztoku se uvádí plynný chlorovodík.

Vyloučená bílá sraženina se odfiltruje a vysuší se ve vakuové sušárně. Suchý pevný materiál poskytne po překrystalování ze směsi ethanolu a diethyletheru 8,9 g 9-(3-isopropylaminopropyl)-9-(N,N-dimethylkarbamoyl)fluoren-hydrochloridu tajícího za rozkladu při 170 až 171 °C. Produkt se analyzuje NMR spektroskopii. Spektrum se měří při 60 MHz v deuterovaném chloroformu za použití tetramethylsilanu jako standardu. Spektrum obsahuje dva těsně sousedící singlety při δ 7,5 a multiplet pro aromatické protony při δ 7,8. Methylové skupiny isopropylového zbytku se ve spektru jeví jako singlety při δ 1,2 a 1,3.

Příprava 4

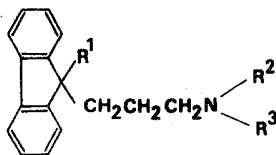
Do 230 ml isopropylaminu se vnese 24 g 9-(N-methylkarbamoyl)-9-(2-kyanethyl)fluorenu a směs se v přítomnosti 5 g 5% paládía na uhlí jako katalyzátoru 10 hodin hydrogenuje za tlaku 10 MPa při teplotě 100 °C. Reakční směs se zfiltruje a zahustí se ve vakuu, čímž se získá 36,4 g olejovitého zbytku, který se rozpustí v diethyletheru a vnese do vody s ledem. Organická vrstva se promyje vodou a extrahuje se třikrát vždy 6N kyselinou chlorovodíkovou. Kyselé vrstvy se spojí, zalkalizují se 10% hydroxidem sodným a vyloučená bílá sraženina se extrahuje diethyletherem. Etherický extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a zahustí se. Získá se 23 g surového 9-(3-isopropylaminopropyl)-9-(N-methylkarbamoyl)fluorenu.

9-Aminoalkylfluoreny jsou užitečné jako antiarytmicky účinné látky. Tato jejich upotřebitelnost byla prokázána hodnocením reprezentativních sloučenin v biologických testech určených k měření antiarytmické účinnosti. Jeden z těchto testů spočívá v aplikaci testované látky psovi, u něhož byla experimentálně vyvolána srdeční arytmie, a v pozorování, zda podaná látka přemění arytmii zpět na normální srdeční rytmus, a pokud ano, jak dlouho tato konverze přetrvává.

V souhlase s typickým pokusem prováděným k stanovení účinnosti testovaných látek se postupuje tak, že se jeden nebo několik nečistokrevných psů libovolného pohlaví anestetizuje natrium-pentobarbitalem. Do radiální žíly psa se zavede křídlová infusní jehla č. 23, jíž se psovi podává ouabain v množství potřebném k vyvolání arytmie a rovněž testovaná sloučenina. V průběhu pokusu se každý pes neustále sleduje na elektrokardiografu. Po třicetiminutovém trvání arytmie vyvolané ouabainem se pomocí křídlové infusní jehly podává testovaná sloučenina v dávce 200 μ g/kg tělesné hmotnosti/min.

Pokud podle elektrokardiogramu nepřejde arytmie zpět na normální sinusový rytmus během 10 minut od počátku aplikace testované látky, zvýší se rychlost infúze testované sloučeniny na 500 μ g/kg/min. Množství testované sloučeniny potřebné k přeměně arytmie na normální sinusový rytmus se zaznamenává jako "konverzní dávka". Po skončení aplikace testované sloučeniny pokusnému psu se srdce psa sleduje na elektrokardiogramu tak dlouho, až se opět vrátí arytmie nebo maximálně 2 hodiny, kdy se pokus ukončí. Doba trvání normálního srdečního rytmu se zaznamenává v minutách.

Výsledky několika takových pokusů jsou uvedeny v následující tabulce. V případě, že sloučenina byla testována více než jednou, je to uvedeno ve sloupci nadepsaném "počet psů". Průměrná konverzní dávka je uvedena v mg/kg tělesné hmotnosti zvířete. Průměrné trvání konverze je uvedeno v minutách.



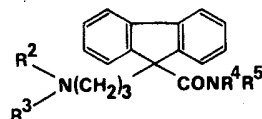
R¹	R²	R³	Počet psů	Konverzní dávka (mg/kg)	Trvání konverze (min)
CONH₂	H	i-C₃H₇	3	0,7	120
CONH₂	CH₃	CH₃	1	3,2	80

Dalším testem, známým v daném oboru jako elektrogram "HIS bundle" u psa, se zjišťují účinky antiarytmických činidel na intervaly vodivosti a refrakterní periody v různých oblastech srdce. Při tomto testu byl porovnáván 9-(3-isopropylaminopropyl)-9-karbamoylfluoren-hydrochlorid s antiarytmickým prostředkem aprindin, přičemž bylo zjištěno, že sloučenina podle vynálezu je co do prodlužování intervalů vodivosti a refrakterních period nejméně dvakrát tak účinná jako aprindin.

Sloučeniny podle vynálezu je možno používat k léčbě srdečních erytmií u živočichů tak, že se živočichovi podá antiarytmicky účinné množství jednoho nebo několika shora uvedených aminoalkylfluorenů. Popisované sloučeniny jsou účinné jako antiarytmická činidla v případě, že jsou živočichovi podány vnitřně tak, aby došlo k zavedení sloučeniny do kardiovaskulárního systému živočicha.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 9-karbamoyl-9-aminoalkylfluorenových derivátů obecného vzorce

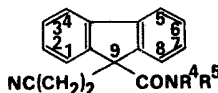


ve kterém

R⁴ a R⁵ nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R² a R³ nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R⁴ a R⁵ mají shora uvedený význam,

redukuje v přítomnosti aminu obsahujícího žádané substituenty R² a R³, načež se výsledný produkt popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.