



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

214696

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 11 03 80
(21) (PV 1664-80)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 12 03 79
(19533) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 03 81

(45) Vydáno 15 09 84

(51) Int. Cl.³
C 07 C 87/28
(C 07 C 87/28,
91/28, 103/44, 121/78
//A 61 K 31/135

(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 9-aminoalkylfluorenů

1

Vynález se týká způsobu výroby fluorenů nesoucích v poloze 9 aminoalkylový substituent. Tyto sloučeniny jsou užitečné jako antiarytmika.

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.

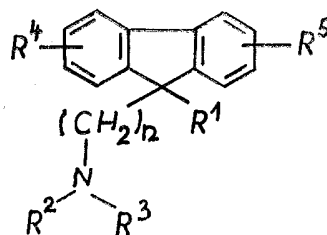
K léčbě arytmií se v současné době používá několik léčiv, z nichž je třeba jmenovat zejména chinidin, prokainamid, lidokain a digitalis. Naneštěstí však většina, pokud ne všechna dosavadní léčiva, má nežádoucí vedlejší účinky, a proto existuje neustálá potřeba nových léčiv, která by bylo možno použít při léčbě arytmií a jejichž aplikace by byla provázena sníženým výskytem nežádoucích vedlejších účinků.

Určité 9-dialkylaminopropyl-9-hydroxyfluoreny již byly popsány [viz například J. Org. Chem. 26, 2383—2392 (1961)]. O těchto sloučeninách je uváděno, že vykazují tranquilizační vlastnosti. Dále je možno poukázat na britský patent č. 960 758, kde je rovněž popsán tento typu terciárních aminoderivátů,

2

pro které jsou rovněž udávány psychoterapeutické vlastnosti. Je třeba zdůraznit, že v žádné z těchto prací není pro tento typ sloučenin udávána antiarytmická účinnost.

Předmětem vynálezu je způsob výroby 9-aminoalkylfluorenů obecného vzorce I,



(I)

ve kterém

R¹ znamená hydroxylovou skupinu, kyano skupinu nebo zbytek obecného vzorce CONR⁶R⁷, kde R⁶ a R⁷ nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

n je číslo o hodnotě 3 až 5,

R² a R³ buď nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až

6 atomů uhlíku, skupinu CH_2 -alkenyl, kde alkenyl obsahuje 2 až 5 atomů uhlíku, nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, nebo společně se sousedícím dusíkovým atomem tvoří tyto symboly heterocyklický zbytek obsahující 5 až 7 atomů v kruhu, popřípadě substituovaný až dvěma alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^4 a R^5 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atom halogenu, s tím, že znamená-li R^1 hydroxylovou skupinu, představuje R^2 atom vodíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí.

Výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří ty látky shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

R^1 znamená hydroxylovou skupinu, kyano skupinu nebo zbytek obecného vzorce CONR^6R^7 , kde R^6 a R^7 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

n má hodnotu 3 nebo 4,

R^2 a R^3 buď nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu CH_2 -alkenyl, kde alkenylová část obsahuje 2 až 5 atomů uhlíku, nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, nebo oba tyto symboly společně tvoří alkylenový zbytek se 4 nebo 5 atomy uhlíku, a

R^4 a R^5 znamenají atomy vodíku.

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

- 1) n má hodnotu 3,
- 2) R^1 znamená kyanoskupinu,
- 3) R^1 znamená zbytek CONH_2 ,
- 4) R^2 představuje atom vodíku a R^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- 5) R^2 představuje atom vodíku a R^3 znamená isopropylovou skupinu,
- 6) R^4 a R^5 představují atomy vodíku.

Nejvýhodnější látkou je v současné době sloučenina shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená zbytek CONH_2 , n má hodnotu 3, R^2 představuje atom vodíku, R^3 znamená isopropylovou skupinu a R^4 a R^5 představují atomy vodíku.

Jak již bylo uvedeno výše, do rozsahu vynálezu spadají rovněž farmaceuticky upotřebitelné soli sloučenin obecného vzorce I, včetně kvartérních amoniových solí, jako solí vzniklých působením alkylačních činidel s alkylovými zbytky obsahujícími 1 až 6 ato-

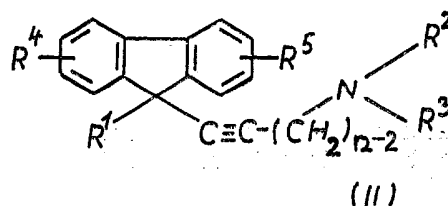
mů uhlíku v případě, že oba symboly R^2 a R^3 mají jiný význam než atom vodíku.

Používaným výrazem „alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku“ se míní alkylové skupiny jak s přímým, tak s rozvětveným řetězcem, jako skupina methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová, terc.butylová, n-pentylová, isopentylová, n-hexylová, 2-methylbutylová nebo 2-ethylbutylová. Výhodnými alkylovými skupinami jsou alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, jako skupina methylová, ethylová a isopropylová.

Výrazem „ CH_2 -alkenyl s 2 až 5 atomy uhlíku v alkenylové části“ se označují nenasyčené uhlovodíkové řetězce, jako skupina allylová, 2-butenylová, 2-pentenyllová, 2-hexenylová, 2-methyl-2-pentenyllová, 3-hexenylová a 4-methyl-2-pentenyllová. Typickými příklady fenylalkylových skupin s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části jsou skupina benzylová, 2-fenetylová a 3-fenylpropylová.

Symboly R^2 a R^3 společně se sousedícím dusíkovým atomem mohou tvořit heterocyklický kruh obsahující 5 až 7 atomů v kruhu. Jako příklady těchto zbytků je možno uvést zbytek pyrrolidinový a piperidinový.

V souhlase s vynálezem je možno sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I připravovat tak, že se redukuje aminoalkin obecného vzorce II,

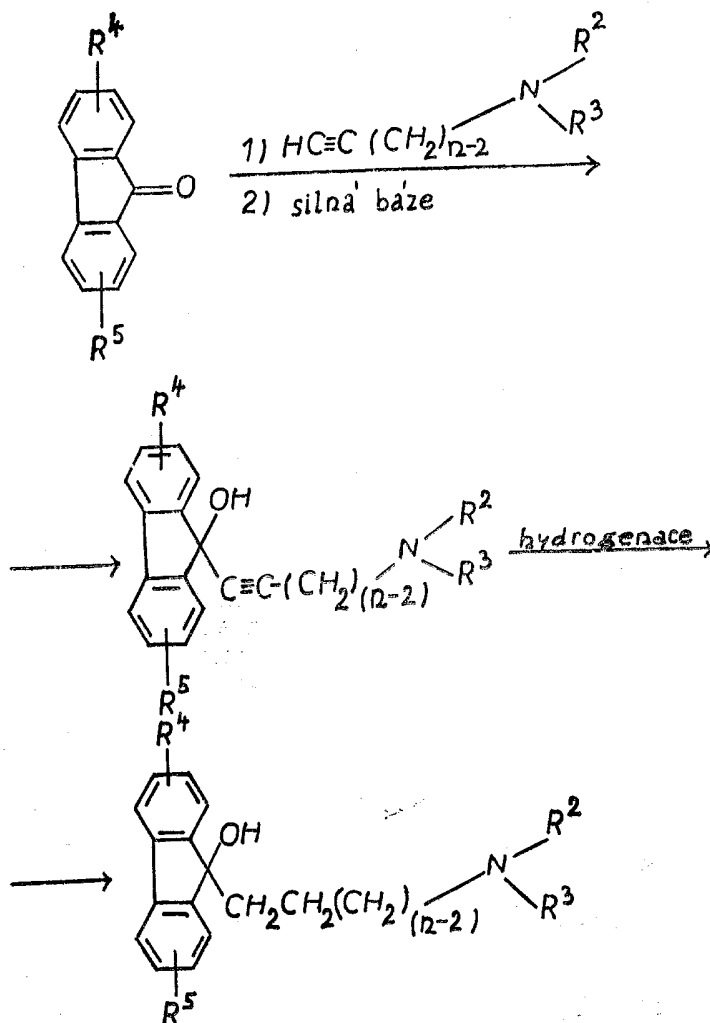


ve kterém

jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, načež se popřípadě získaný produkt obecného vzorce I převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém R^1 znamená hydroxylovou skupinu, je možno připravit reakcí fluorenu-9-onu s aminoalkinem v přítomnosti silné báze. Výše zmíněné sloučeniny pak hydrogenací poskytnou odpovídající 9-aminoalkyl-9-hydroxyfluoreny podle vynálezu.

Shora uvedený postup je možno popsat reakčním schématem:



Alkynylaci je možno uskutečnit tak, že se smísí zhruba ekvimolární množství silné báze a aminoalkinu. Mezi obvykle používané silné báze náležejí nižší alkylderiváty alkaličích kovů, jako methyllithium, n-butyllithium a methylnatrium, amidy alkaličích kovů, jako amid sodný, amid draselný a lithiumpdiisopropylamid, jakož i hydridy alkaličích kovů, jako hydrid sodný a hydrid draselný. Jako příklady použitelných aminoalkinů se uvádějí 3-methylaminopropin, 4-diethylaminobutin, 4-pyrrolidinobutin, 3-isopropylaminopropin a 3-piperidinopropin, jakož i 3-terc.butylaminopropin.

Obvykle se postupuje tak, že se silná báze a aminoalkin smísí v nereaktivním organickém rozpouštědle, jako v diethyletheru, tetrahydrofuranu, toluenu, 1,2-dimethoxyethanu nebo xyleny, a reakční směs se zhruba 1 hodinu míchá při snížené teplotě pohybující se zhruba od -40 do -80 °C. K studené reakční směsi se pak přidá příslušná výchozí látka, směs se zhruba 1 hodinu míchá při teplotě pod 0 °C, načež se zahřeje zhruba na 30 až 80 °C a míchá se dalších 8 až 16 hodin. Po ukončení reakce se výsledná směs zředí vodou, čímž se rozloží zbylá silná báze, a produkt se extrahuje vhodným

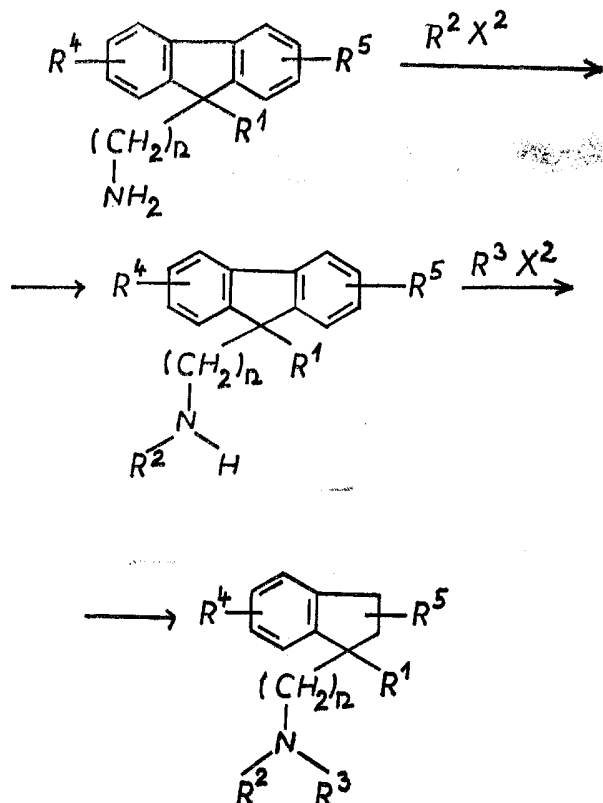
rozpouštědlem nemísitelným s vodou, jako diethyletherem nebo benzenem. Odstraněním rozpouštědla, například odpařením za sníženého tlaku, se získá odpovídající 9-aminoalkynyl-9-(R¹)fluoren.

Takto získanou sloučeninu obecného vzorce II je možno převést na odpovídající 9-aminoalkyl-9-(R¹)fluoren hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru, jako platiny nebo paládía na uhlí. Tato hydrogenační reakce se obecně provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako v ethylacetátu nebo ethanolu, a provádí-li se za tlaku vodíku cca $0,42$ MPa, je normálně ukončena zhruba po 2 až 10 hodinách. Redukce se s výhodou provádí při teplotě od -25 do 110 °C, obvykle při teplotě místnosti nebo v okolí této teploty. Produkt je možno izolovat jednoduchým odfiltrováním katalyzátoru a odstraněním reakčního rozpouštědla, například odpařením. Produkt je možno v případě potřeby dále čistit běžnými metodami, jako destilací nebo přípravou soli.

9-Aminoalkyl-9-kyanfluoreny, které je možno připravit shora popsaným způsobem, jsou cennými antiarytmiky a mimoto slouží jako meziprodukty pro přípravu primárních 9-karboxamidů podle vynálezu, tj. sloučenin

shora uvedeného obecného vzorce, v němž R^1 představuje zbytek CONR^6R^7 , kde R^6 a R^7 znamenají atomy vodíku, hydrolýzou.

Primární nebo sekundární aminy obecného vzorce I je možno popřípadě alkylovat. Tento postup znázorňuje následující reakční schéma, v němž mají symboly n , R^1 , R^2 a R^3 shora uvedený význam a X^2 představuje odštěpující se skupinu, jako atom halogenu:

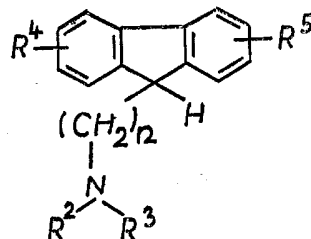


Alkylace primárních aminů je v daném oboru dobře známá a obvykle se provádí tak, že se amin a alkylační činidlo smísí v přítomnosti báze, jako hydrogenuhličitanu sodného nebo triethylaminu, působící jako akceptor kyseliny. Tyto reakce se normálně provádějí v organických rozpouštědlech, jako v toluenu, dimethylsulfoxidu, ethanolu nebo methanolu. K ilustraci této metody je možno uvést tento postup: derivát fluorenu, jako 9-(3-aminopropyl)-9-kyanfluoren, je možno smístit s cca ekvimolárním množstvím alkylačního činidla, jako allylbromidu, v rozpouštědle, jako benzenu, v přítomnosti triethylaminu. Reakční směs je možno zahřát zhruba na 50 °C a cca 2 hodiny míchat, čímž se získá odpovídající alkylovaný aminopropylfluorenový derivát, ve kterém R^2 znamená allylovou skupinu, jmenovitě 9-(3-allylaminopropyl)-9-kyanfluoren. Další alkylací tohoto sekundárního aminu ještě dalším, odlišným alkylačním činidlem, například sloučeninou vzorce R^3X^2 , kde R^3 znamená benzylovou skupinu, se získá příslušný terciární amin, konkrétně 9-(3-N-allyl-N-benzylaminopropyl)-9-kyanfluoren. Současně je třeba mít na zřeteli, že hydrolýzou kyanoskupiny vznik-

ne odpovídající 9-karboxamidoderivát.

Různé ze sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu jsou užitečné jako meziprodukty, přičemž jsou rovněž cennými antiarytmickými činidly. Tak například N-benzylaminoalkylfluoreny shora uvedeného obecného vzorce je možno debenzylovat hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru, jako paládia. Analogicky je možno demethylovat N-methylaminoalkylfluoreny. Tak například 9-(4-N-n-propyl-N-methylaminobutyl)-9-kyanfluoren je možno podrobit reakci s halogenformiátem, jako fenylchlorformiátem, za vzniku karbamátu, který se pak působením alkalického činidla hydrolyzuje na odpovídající sekundární amin, jmenovitě 9-(4-N-n-propylaminobutyl)-9-kyanfluoren. Posledně zmíněná sloučenina je cenným antiarytmikem a mimoto ji lze použít jako meziprodukt pro přípravu dalších antiarytmicky působících sloučenin.

Esterové a karboxylované analogy sloučenin obecného vzorce I, tj. látky, v nichž R^1 představuje zbytek CO_2R^8 , kde R^8 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, vykazují rovněž antiarytmické vlastnosti. Tyto látky lze připravit přípravou aniontu sloučeniny obecného vzorce



ve kterém žádný ze symbolů R^2 a R^3 neznamená atom vodíku, působením silné báze, jako natriumhydridu, a pak reakcí takto vzniklého aniontu s alkylhalogenformiátem, v němž alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou s alkylchlorformiátem, v němž alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, jako s ethylchlorformiátem. Tato reakce se s výhodou provádí v aprotickém rozpouštědle, jako v dimethylsulfoxidu. Má-li se připravit sloučenina obecného vzorce I, ve kterém jeden nebo oba symboly R^2 a R^3 představují atomy vodíku, je třeba nejprve chránit aminoskupinu pomocí snadno odštěpitelných skupin, jako skupiny methylové nebo benzylové, kteréžto skupiny se po provedení reakci odštěpí za vzniku žádaného produktu.

Estery obecného vzorce I je možno hydrolyzovat vodnými bázemi na odpovídající kyselinu ($R^1 = \text{COOH}$). Tyto kyseliny lze rovněž získat kyselou hydrolýzou odpovídajících nitrilů.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu jsou, vzhledem k přítomnosti dusíkového atomu 9-aminoalkylového substituentu, zásadité povahy a v souladu s tím rea-

gují s řadou kyselin za vzniku solí. Vynález rovněž zahrnuje farmaceuticky upotřebitelné soli sloučenin definovaných výše, jimiž jsou ty soli, které nijak významně nepřispívají k toxicitě volnýchází, od nichž jsou odvozeny. Výše zmíněné farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami se připravují reakcí 9-aminoalkylfluorenu podle vynálezu s libovolnou z řady kyselin. Mezi běžně používané anorganické kyseliny náleží kyselina chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, sírová, dusičná chloristá a podobné kyseliny. Mezi organické kyseliny často používané k přípravě farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami náleží kyselina octová, jantarová, maleinová, methansulfonová, citrónová, fumarová p-toluensulfonová a příbuzné organické kyseliny.

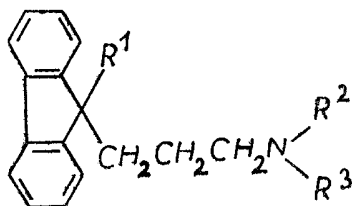
Vynález rovněž zahrnuje kvartérní amoniové soli obsahující nižší alkylový zbytek, které je možno připravovat z těch sloučenin obecného vzorce I, ve kterém oba symboly R^2 a R^3 mají jiný význam než atom vodíku. Tak například normální alkylací terciárního aminu, jako 9-(3-N-methyl-N-isopropylaminopropyl)-9-aminokarbonylfuorenu reakcí s alkylačním činidlem zavádějícím alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jako s methylochlořidem, ethylbromidem, n-butyljodidem nebo isohexylbromidem, se získá odpovídající kvartérní amoniová sůl. Tyto soli obecně představují vysoce krystalické pevné látky a lze je čistit překrystalováním z rozpouštědel, jako z ethanolu nebo vody.

9-Aminoalkylfluoreny vyráběné způsobem podle vynálezu jsou užitečné jako antiarytmika. Tato jejich upotřebitelnost byla prokázána hodnocením účinnosti reprezentativních sloučenin podle vynálezu testy určenými k měření antiarytmické účinnosti. Jeden z těchto testů se provádí tak, že se psu, u něhož byla experimentálně vyvolána srdeční

arytmie, podá sloučenina o neznámé biologické účinnosti a pozoruje se, zda tato sloučenina způsobila zvrát arytmiie na normální sinusový rytmus a v kladném případě pak, jak dlouho tento zvrát přetrvával.

V souhlase s typickým testem sloužícím k stanovení účinnosti sloučenin podle vynálezu se postupuje 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, jíž se psu podává uabain k vyvolání arytmiie, a testovaná sloučenina. Každý pokusný pes se v průběhu pokusu neustále sleduje pomocí elektrokardiografu. Jakmile srdeční arytmiie 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 arytmiie v průběhu 10 minut od začátku podávání testované sloučeniny nepřejde zpět na normální sinusový rytmus (podle sledování elektrokardiografem), zvýší se rychlost infuze testované sloučeniny na 500 $\mu\text{g/kg}$ za minutu. Množství testované sloučeniny potřebné k zvrát arytmiie na normální rytmus se zaznamená jako „dávka vyvolávající zvrát“. Po ukončení podávání testované sloučeniny se srdce sleduje pomocí elektrokardiografu až do chvíle, než znovu dojde k arytmiie, nebo maximálně 2 hodiny, kdy se pokus ukončí. Doba přetrvávání normálního rytmu se zaznamenává v minutách.

Výsledky několika takovýchto pokusů jsou uvedeny dále v tabulce. Většina sloučenin byla testována více než jednou, jak vyplývá z údajů ve sloupci označeném „počet psů“. Průměrná dávka vyvolávající zvrát je uvedena v mg/kg tělesné hmotnosti zvířete. Průměrná doba přetrvávání zvratu je uvedena v minutách.



R^1	R^2	R^3	počet psů	dávka vyvolávající zvrát (mg/kg)	trvání zvratu (minuty)
CONH₂	H	i-C₃H₇	3	0,7	120
OH	H	i-C₃H₇	4	2,1	104
CONH₂	CH₃	CH₃	1	3,2	80
OH	H		2	1,9	18

Sloučeniny obecného vzorce I, jakož i jejich esterové a kyselinové analogy ($R^1 = CO_2R^8$, kde R^8 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku) je možno používat k léčbě srdečních arytmí u zvířat. Tyto sloučeniny jsou jako antiarytmika účinné v případě, že jsou zvířeti podány vnitřně, takže dojde k zavedení účinné látky do kardiovaskulárního systému zvířete. Parenterální aplikaci těchto sloučenin lze uskutečnit intraperitoneálními, subkutánními nebo intravenózními injekcemi. Alternativně je možno sloučeniny podle vynálezu podávat orálně ve formě tablet, kapslí, elixírů, sirupů, bukalních preparátů apod.

V souhlase s tím popisuje vynález farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu shora uvedeného obecného vzorce I nebo její analog, v němž R^1 znamená zbytek CO_2R^8 , kde R^8 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl, v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným nosičem.

Aminoalkylfluoreny podle vynálezu mají dobrou antiarytmickou účinnost jak při terapeutické aplikaci, například jsou-li dávány živočichovi trpícímu arytmí a potřebujícímu ošetření, tak při profylaktické aplikaci, jsou-li podávány živočichovi, u něhož je podezření na možný vznik arytmie, čímž se živočich chrání před výskytem nebo opakovaným výskytem arytmie.

Jak již, bylo uvedeno výše, používají se sloučeniny podle vynálezu obecně ve formě farmaceutických prostředků. Tyto prostředky ideálně obsahují zhruba od 1 do 50 % hmotnostních aminoalkylfluorenu v kombinaci s vhodným ředidlem, nosičem nebo pomocnou látkou. Mezi ředidla obvykle používaná k úpravě sloučenin na pevné léčkové formy vhodné k orálnímu podání náleží škrob, laktóza, želatina, silikagel, rýžová mouka, karboxymethylcelulóza apod. Mezi nosiče používané v kapalných prostředcích vhodných k parenterálnímu podání intravenózní, intramuskulární nebo subkutánní cestou náleží voda, roztok chloridu sodného, glukózový sirup, ethanol, kuřičný olej apod.

9-Aminoalkylfluoreny podle vynálezu je možno podávat pacientům trpícím arytmí a vyžadujícím ošetření nebo pacientům podezřelým z možného vzniku arytmie a vyžadujícím profylaktické ošetření. U pacientů trpících arytmí ohrožující život může být výhodná parenterální aplikace. Orálnímu podání se obecně dává přednost v případě udržovací nebo profylaktické terapie.

Popisované sloučeniny se nejvýhodněji upraví na prostředky, v nichž účinnou dávkou 9-aminoalkylfluorenu je množství postačující k léčbě arytmie. Takovéto dávky se pohybují obvykle od 0,05 do 25 mg/kg. Typická dávka k orálnímu podání při léčbě pacientů trpících arytmí činí například

1 až 200 mg vhodně upraveného aminoalkylfluorenu, například 9-isopropylaminopropyl-9-aminokarbonylfluorenu, s výhodou ve formě farmaceuticky upotřebitelné soli, jako hydrochloridu. Prostředek k orálnímu podání se může aplikovat jednou až čtyřikrát denně nebo tak, jak je to vhodné v případě toho kterého pacienta a stavu onemocnění. Aminoalkylfluorenyl je pochopitelně možno upravovat pro parenterální podání, například intravenózní infusí. Takovéto prostředky je možno připravovat rozpuštěním cca 500 mg shora uvedené sloučeniny ve vhodném rozpouštědle, jako v 1000 ml 5% glukózy. Takto připravené roztoky je možno podávat pacientovi trpícímu arytmí infusí, a to rychlostí cca 1 ml/min.

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

Příklad 1

9-[3-Isopropylaminopropyl]-9-hydroxyfluoren

K roztoku 9,7 g 3-isopropylaminopropinu a 75 ml 1,6 M tetrahydrofuranového roztoku n-butyllithia v 500 ml tetrahydrofuranu, ochlazenému na -80°C , se za míchání během 1 hodiny přikape roztok 9,0 gramu 9-fluorenonu v 500 ml tetrahydrofuranu. Po skončení přidávání se reakční směs zahřeje na teplotu místnosti a pak se 16 hodin vaří pod zpětným chladičem. Výsledná směs se ochladí na teplotu místnosti a zředí se přikapáním 200 ml vody. Vodná směs se několikrát extrahuje diethyletherem, etherické extrakty se spojí a přidavkem 300 ml 6-N kyseliny chlorovodíkové k etherickému roztoku se reakční produkt převede na hydrochlorid. Kyselá vodná vrstva obsahující reakční produkt se oddělí, jednou se promyje čerstvým diethyletherem a pak se zalkalizuje přidavkem 10% hydroxidu sodného, čímž se z hydrochloridu znovu uvolní volný amin. Tento volný amin se extrahuje čerstvým diethyletherem, etherické extrakty se spojí a po promytí vodou se vysuší. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 2,3 g 9-[3-isopropylaminopropinyl]-9-hydroxyfluorenu o teplotě tání 214 až 215°C .

Roztok 2,3 g 9-[3-isopropylaminopropinyl]-9-hydroxyfluorenu ve 200 ml ethanolu, obsahující 3,0 g 5% paládía na uhlí, se při teplotě místnosti 6 hodin třepe ve vodíkové atmosféře za tlaku 0,42 MPa. Z reakční směsi se odfiltruje katalyzátor a filtrát se odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku zahustí k suchu. Pevný zbytek poskytne po krystalizaci z ethylacetátu a n-hexanu 1,6 g 9-[3-isopropylaminopropyl]-9-hydroxyfluorenu o teplotě tání 135 až 137°C .

Analýza: pro $C_{19}H_{23}NO$

vypočteno:

C 81,10 %, H 8,24 %, N 4,98 %;

nalezeno:

C 81,17 %, H 8,38 %, N 4,72 %.

Příklad 2

Tento příklad popisuje složení a přípravu tablety.

složka	mg
9-(3-isopropylaminopropyl)-9-amino-karbonylfluorenhydrochlorid	20
škrob	240
sacharóza	240
	500

Shora uvedené složky se důkladně promísí s kluznou látkou a ze směsi se vyliší tableta.

Příklad 3

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

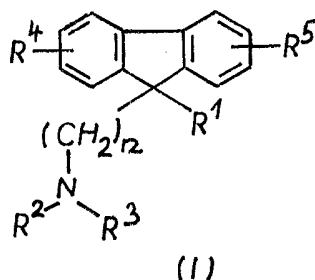
složka

9-(3-isopropylaminopropyl)-9-amino-karbonylfluorenhydrochlorid	225 mg
isotonický roztok chloridu sodného	450 ml
10% vodná glukóza	450 ml

Shora uvedené složky se smísí za vzniku roztoku vhodného k infusím pacientům trpícím arytmií.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 9-aminoalkylfluorenů obecného vzorce I,



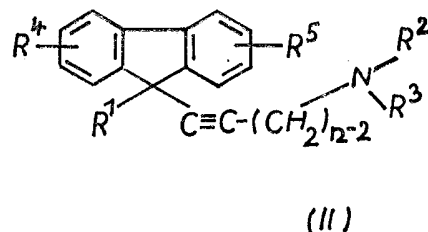
ve kterém

R^1 znamená hydroxylovou skupinu, kyanoskupinu nebo zbytek obecného vzorce $CONR^6R^7$, kde R^6 a R^7 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

n je číslo o hodnotě 3 až 5,

R^2 a R^3 buď 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 fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, nebo společně se sousedícím dusíkovým atomem tvoří tyto symboly heterocyklický zbytek obsahující 5 až 7 atomů v kruhu, popřípadě substituovaný až dvěma alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^4 a R^5 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atom halogenu, přičemž znamená-li R^1 hydroxylovou skupinu, představuje R^2 atom vodíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se redukuje aminoalkin obecného vzorce II,



ve kterém

jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, načež se popřípadě získaný produkt obecného vzorce I převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém

R^1 znamená hydroxylovou skupinu, kyanoskupinu nebo zbytek obecného vzorce $CONR^6R^7$, kde R^6 a R^7 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

n má hodnotu 3 nebo 4,

R^2 a R^3 buď nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu CH_2 -alkenyl, kde alkenylová část obsahuje 2 až 5 atomů uhlíku, nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, nebo oba tyto symboly společně tvoří alkylenový zbytek se 4 nebo 5 atomy uhlíku, a R^4 a R^5 znamenají atomy vodíku.

3. Způsob podle bodu 1 k výrobě 9-(3-isopropylaminopropyl)-9-aminokarbonylfluorenu a jeho farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látka použije 9-(3-isopropylaminopropinyl)-9-aminokarbonylfluoren.