



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤1 Int. Cl.²: C 07 C 87/28
C 07 C 87/30

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



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

617 178

⑳ Gesuchsnummer: 16746/75

㉔ Anmeldungsdatum: 23.12.1975

㉓ Priorität(en): 24.12.1974 US 536284

㉒ Patent erteilt: 14.05.1980

㉑ Patentschrift
veröffentlicht: 14.05.1980

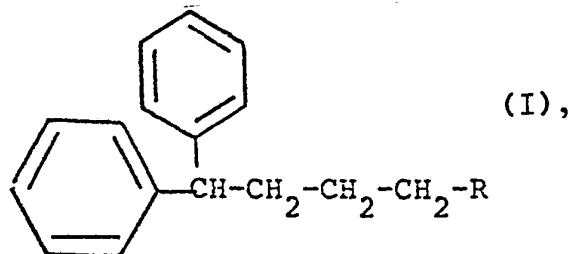
㉑ Inhaber:
Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)

㉒ Erfinder:
Bryan Barnet Molloy, Indianapolis/IN (US)

㉓ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑤4 **Verfahren zur Herstellung von neuen N-substituierten 1,1-Diphenyl-4-aminobutanen.**

⑤7 Es werden neue N-substituierte 1,1-Diphenyl-4-aminobutane der folgenden Formel

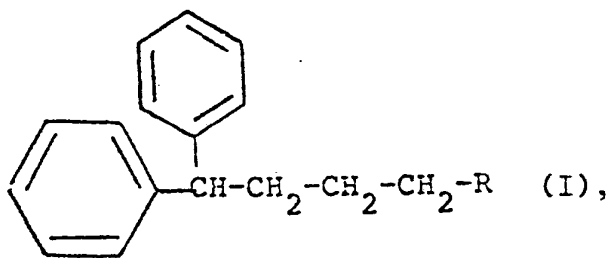


worin R eine Propylamino-, Isopropylamino-, Diisopropylamino-, n-Butylamino-, Di-n-butylamino- oder tert.-Butylaminogruppe bedeutet, sowie deren physiologisch annehmbaren Salze hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man ein in 4-Stellung substituiertes 1,1-Diphenylbutan, das als Substituenten in 4-Stellung eine austauschbare Gruppe aufweist, mit einem entsprechenden primären oder sekundären Amin umsetzt.

Die neuen Verbindungen können in Mitteln zur Bekämpfung von Herzarrhythmien verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel



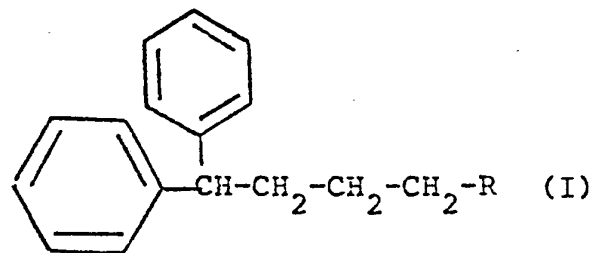
worin R eine Propylamino-, Isopropylamino-, Diisopropylamino-, n-Butylamino-, Di-n-butylamino- oder tert.-Butylamino-
gruppe bedeutet, und ihren physiologisch annehmbaren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein in 4-Stellung substituiertes 1,1-Diphenylbutan, das als Substituenten in 4-Stellung eine austauschbare Gruppe enthält, mit einem Amin der Formel



worin R₁ Wasserstoff oder eine Isopropyl- oder n-Butylgruppe und R₂ eine n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl- oder tert.-Butylgruppe bedeuten und R₂ die gleiche Bedeutung hat wie R₁, wenn R₁ eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, umsetzt, und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden physiologisch annehmbaren Salze überführt.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer Diphenylbutylamine. Die Diphenylbutylamine sind insofern wertvolle Verbindungen, als sie zur Behandlung von Herzarrhythmien verwendet werden können.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen weisen die folgende Formel auf



in der R eine Propylamino-, Isopropylamino-, Diisopropylamino-, n-Butylamino-, Di-n-butylamino- oder tert.-Butylaminogruppe bedeutet.

Die erhaltenen Verbindungen können in die entsprechenden physiologisch annehmbaren Salze überführt werden.

Das Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel I und ihrer physiologisch annehmbaren Salze ist, dadurch gekennzeichnet, dass man ein in 4-Stellung substituiertes 1,1-Diphenylbutan, dessen Substituent in 4-Stellung eine austauschbare Gruppe ist, mit einem Amin der Formel



worin R₁ Wasserstoff oder eine Isopropyl- oder n-Butylgruppe und R₂ eine n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl- oder tert.-Butylgruppe bedeuten und R₂ die gleiche Bedeutung wie R₁ hat, wenn R₁ eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, umsetzt, und gegebenenfalls das bei diesen Reaktionen erhaltene Produkt mit einer nichttoxischen Säure zum entsprechenden Salz

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1,1-Diphenyl-4-n-propylaminobutan, dadurch gekennzeichnet, dass man 1,1-Diphenyl-4-chlorbutan mit Propylamin in Äthylalkohol bei erhöhter Temperatur umsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1,1-Diphenyl-4-isopropylaminobutan, dadurch gekennzeichnet, dass man 1,1-Diphenyl-4-chlorbutan mit Isopropylamin in Äthylalkohol bei erhöhter Temperatur umsetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1,1-Diphenyl-4-diisopropylaminobutan, dadurch gekennzeichnet, dass man 1,1-Diphenyl-4-chlorbutan mit Diisopropylamin in Äthylalkohol bei erhöhter Temperatur umsetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1,1-Diphenyl-4-di-n-butylaminobutan, dadurch gekennzeichnet, dass man 1,1-Diphenyl-4-chlorbutan mit Di-n-butylamin in Äthylalkohol bei erhöhter Temperatur umsetzt.

6. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1,1-Diphenyl-4-tert.-butylaminobutan, dadurch gekennzeichnet, dass man 1,1-Diphenyl-4-chlorbutan mit tert.-Butylamin in Äthylalkohol bei erhöhter Temperatur umsetzt.

7. Verwendung der nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 erhaltenen Verbindungen der Formel I, die als tertiäres Amin vorliegen, zur Herstellung von quaternären Ammoniumsalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindungen der Formel I, die als tertiäres Amin vorliegen, mit einem Alkylierungsmittel umsetzt.

umsetzt. Falls es sich dabei um ein tertiäres Amin handelt, wird mit einem Alkylierungsmittel zum entsprechenden quaternären Ammoniumsalz umgesetzt.

Infolge der ausserordentlich ernst zu nehmenden Herzkrankheiten im allgemeinen und der verschiedenen Arten von Herzrhythmusstörungen beim Menschen ist in neuerer Zeit das Interesse an Arzneimitteln, mit deren Hilfe Herzarrhythmien bekämpft werden können, in starkem Masse gestiegen. So wurden in jüngster Zeit verschiedene N-Phenyl-N-indanylalkylendiamine hergestellt und als Mittel gegen Arrhythmien geprüft (vergleiche CA-PS 910 907). Wirkstoffe, wie Chinidin, Procainamid und Lidocain, haben bei der Behandlung verschiedener Arrhythmien ausgedehnte Verwendung gefunden, obwohl ihre Verabreichung häufig auch ernste Probleme mit sich bringt. Beispielsweise kann Chinidin in toxischen Dosen zu Ventrikeltachycardie führen. Procainamid kann Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Hautausschlag und vergleichbare allergische Reaktionen hervorrufen. Genauso wie im Fall verschiedener anderer Mittel gegen Arrhythmien kann auch die fortgesetzte Verwendung von Chinidin und Procainamid tatsächlich sehr nachteilige Wirkungen auf den Herzmuskel haben und zum Beispiel Ventrikulartachycardie und Fibrillation oder Faserbildung verursachen.

Die Forschung ist daher in starkem Umfang mit der Suche nach verbesserten Mitteln gegen Arrhythmien beschäftigt. Auf diesem Gebiet wurden nun bestimmte Diphenylalkylamine gefunden, die sich als ausserordentlich wertvoll für die Behandlung von Herzrhythmusstörungen erwiesen haben.

Zahlreiche Diphenylalkylamine, die von verschiedenen Forschern hergestellt worden sind, eignen sich als Analgetica, Anästhetika, Antihistaminica, Antispasmodica und dergleichen. So ist beispielsweise die Herstellung und Untersuchung mehrerer Diphenylpropylamine als Analgetica von Jansen in Synthetic Analgesics Part 1, Diphenylpropylamines, Pergamon Press, 1960, beschrieben. Die Herstellung mehrerer Diphenylbutylamine und Diphenylpropylamine und die Prüfung ihrer

antispasmodischen und anästhetischen Wirkung sind von Adamson in GB-PS 624 117 beschrieben. Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass sich bestimmte Diphenylbutylamine besonders gut für die Behandlung von Herzarrhythmien eignen.

Die neuen Verbindungen lassen sich ohne Schwierigkeiten herstellen. Beispielsweise kann ein entsprechendes Amin mit einem 1,1-Diphenylbutan mit einer austauschbaren Gruppe in 4-Stellung kondensiert werden. So kann ein 4-Halogenbutan, wie 1,1-Diphenyl-4-chlorbutan, mit einem Amin, wie Diisobutylamin oder n-Butylamin, kondensiert werden, wodurch das entsprechende Diphenylbutylamin gebildet wird. Die Reaktionsteilnehmer werden im allgemeinen in äquimolaren Mengen eingesetzt. Falls erwünscht, kann jedoch auch ein Überschuss des einen oder andern der beiden Reaktionsteilnehmer verwendet werden. Die Kondensationsreaktion wird am besten in einem Lösungsmittel, zum Beispiel Dimethylsulfoxid, Äthylalkohol, Wasser, Benzol, Toluol oder Dichlormethan durchgeführt. Erfolgt die Reaktion bei einer Temperatur von etwa 20 bis 100° C, dann bildet sich das Produkt gewöhnlich nach etwa 2 bis 20 Stunden. Das Diphenylbutylamin wird gewöhnlich durch Entfernung des Lösungsmittels isoliert, und, wenn erforderlich, können weitere Reinigungen, zum Beispiel durch Chromatographieren oder Destillation, vorgenommen werden.

Die Verbindungen bilden mit einer grossen Vielfalt von salzbildenden Mitteln physiologisch annehmbare Salze. Die üblichsten Salze, die ganz allgemein gebildet werden, sind die Säureadditionssalze. Zur Salzbildung können viele anorganische und organische Säuren verwendet werden. Auf die für die Salzbildung im Einzelfall ausgewählte Säure kommt es zwar nicht entscheidend an, doch soll das damit gebildete Salz für den lebenden Organismus praktisch nicht toxisch sein. Zu den zur Salzbildung am häufigsten verwendeten Säuren gehören u. a. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfaminsäure und Salpetersäure. Zu den üblicherweise verwendeten organischen Säuren gehören Ameisensäure, Essigsäure, Buttersäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Benzoesäure und Toluolsulfonsäure. Ausserdem können durch Umsetzung eines tertiärenamins der Formel I mit einem Alkylierungsmittel, vorzugsweise einem Alkylierungsmittel mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, quaternäre Ammoniumsalze hergestellt werden. Zu Beispielen für die am häufigsten verwendeten Alkylierungsmittel gehören die Alkylhalogenide, wie Methylchlorid, Äthylbromid, Propyljodid, Isobutyljodid und Allylbromid, und Alkylsulfate, wie Dimethylsulfat und Diäthylsulfat. Die quaternären Ammoniumsalze werden im allgemeinen durch Behandeln eines tertiärenamins, wie 1,1-Diphenyl-4-diisopropylaminobutan, mit einem Alkylierungsmittel in einem Lösungsmittel, wie Benzol oder Aceton, bei einer Temperatur von etwa 20 bis 50° C hergestellt. Die quaternären Ammoniumsalze sind ausgeprägt kristalline Feststoffe und lassen sich leicht durch Filtrieren isolieren. Sie stellen eine Gruppe von sehr wichtigen und hochwirksamen antiarrhythmischen Mitteln dar.

Zu repräsentativen Beispielen der erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen gehören die folgenden:

1,1-Diphenyl-4-propylaminobutan,
1,1-Diphenyl-4-isopropylaminobutan,
1,1-Diphenyl-4-diisopropylaminobutan,
1,1-Diphenyl-4-n-butylaminobutan,
1,1-Diphenyl-4-di-n-butylaminobutan,
1,1-Diphenyl-4-tert.-butylaminobutan,
4,4-Diphenylbutyldiisopropylammoniumchlorid,
4,4-Diphenylbutyldiisopropylammoniumacetat,
4,4-Diphenylbutyldiisopropylmethylammoniummethansulfat und
4,4-Diphenylbutylpropylammoniumjodid.

Wie oben bereits erwähnt, sind Alkylendiamine schon früher hergestellt und als Mittel gegen Rhythmusstörungen geprüft worden. Von diesen Derivaten ist anscheinend das N-Phenyl-N-(2-indanyl)-N',N'-diäthylpropylendiamin das am stärksten wirksame antiarrhythmische Mittel. Man könnte erwarten, dass das 1,1-Diphenyl-4-diäthylaminobutan das am stärksten wirksame antiarrhythmische Mittel der Diphenylbutylamine ist. Es hat sich jedoch gezeigt, dass dies nicht zutrifft. Im Gegenteil, das Diäthylaminoderivat hat im Vergleich zu den Verbindungen der Formel I nur eine schwache antiarrhythmische Wirkung.

Die Diphenylbutylamine können in Arzneimittelformen für die am zweckmässigsten erscheinende Verabreichung, zum Beispiel für die orale oder parenterale Verabreichung, gebracht werden. Die Verbindungen werden im allgemeinen in Mengen von etwa 4 bis 20 mg/kg Körpergewicht ein oder zweimal täglich verabreicht. Sie können mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln vermischt und zu Tabletten, Kapseln oder Lösungen zur einfachen oralen Verabreichung verarbeitet werden. Beispiele für solche Träger und Verdünnungsmittel, wie sie üblicherweise für derartige pharmazeutische Zubereitungen verwendet werden, sind Saccharose, Stärkepuder, mikrokristalline Cellulose, Dextrose, Sorbit, Propylenglycol, Calciumphosphat und Gelatine. Im allgemeinen ist eine 0,1- bis 1,0gewichtprozentige Lösung einer Verbindung der Formel I in einem Träger, wie Mannit oder Dextrose, bevorzugt. Zur parenteralen Verabreichung können die Verbindungen mit geeigneten Trägern oder Verdünnungsmitteln, wie Salzlösung, in Zubereitungsformen gebracht werden. Wenn erwünscht, können die Wirkstoffe mit einem oder mehreren aktiven antiarrhythmischen Mitteln vermischt werden, zum Beispiel mit Procainamid oder Lidocain. Sie eignen sich sowohl für die therapeutische als auch für die prophylaktische Bekämpfung von Herzarrhythmien.

Durch die folgenden Beispiele wird die Erfindung weiter erläutert.

Beispiel 1

1,1-Diphenyl-4-n-propylaminobutan

Eine Lösung von 15,0 g 1,1-Diphenyl-4-chlorbutan und 35 ml Propylamin in 75 ml Äthylalkohol wird in einem verschlossenen Bombenrohr 16 Stunden auf 100° C erwärmt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemischs auf etwa 25° C wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wird in 100 ml Diäthyläther gelöst und mit 5n Natriumhydroxid gewaschen und schliesslich mit 2n Salzsäure extrahiert. Der pH-Wert der vereinigten wässrigen sauren Extrakte wird durch Zugabe von 5n Natriumhydroxid auf 11 eingestellt. Das in der wässrigen basischen Lösung unlösliche Produkt wird mehrere Male mit Diäthyläther extrahiert, und die vereinigten Ätherextrakte werden mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Einleiten von gasförmigem Chlorwasserstoff in die ätherische Lösung fällt das Hydrochlorid des 1,1-Diphenyl-4-n-propylaminobutans in Form von Kristallen aus, die durch Filtrieren gewonnen werden; F. = 94 bis 96° C.

Analyse, C₁₉H₂₆NCl:

ber.:	C 75,10	H 8,62	N 4,61	Cl 11,67
gef.:	C 74,87	H 8,40	N 4,86	Cl 11,62

Beispiel 2-5

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise werden aus den entsprechenden Aminen und Diphenylbutylchlorid folgende Verbindungen hergestellt:

1,1-Diphenyl-4-isopropylaminobutan-hydrochlorid;
F. = 160 bis 163° C.

Analyse, C₁₉H₂₆NCl:

ber.:	C 75,10	H 8,62	N 4,61	Cl 11,67
gef.:	C 74,91	H 8,39	N 4,80	Cl 11,66

617 178

1,1-Diphenyl-4-diisopropylaminobutan-hydrochlorid;
F. = 130 bis 135° C.

Analyse, $C_{22}H_{32}NCl$:

ber.: C 76,38 H 9,32 N 4,05 Cl 10,25
gef.: C 76,61 H 9,09 N 4,00 Cl 10,46

1,1-Diphenyl-4-di-n-butylaminobutan;

Analyse, $C_{24}H_{34}N$:

ber.: C 85,40 H 10,45 N 4,13
gef.: C 85,60 H 10,71 N 3,95

4

1,1-Diphenyl-4-tert.-butylaminobutan-hydrochlorid;
F. = 208 bis 210° C.

Analyse, $C_{20}H_{26}NCl$:

5 ber.: C 75,56 H 8,88 N 4,41 Cl 11,15
gef.: C 75,51 H 8,84 N 4,13 Cl 11,41