



ORAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

223425
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 307/18

(22) Přihlášeno 16 10 81
(21) (PV 7594-81)

(40) Zveřejněno 30 11 82

(45) Vydáno 15 03 86

[75]

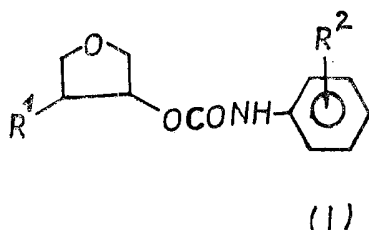
Autor vynálezu

BENEŠ LUDĚK doc. RNDr. CSc., BRATISLAVA, TICHÝ MILOŠ ing. CSc.,
PRAHA, KOZLOVSKÝ JÁN RNDr. CSc., BRATISLAVA, ŠVEC PAVEL
MUDr. CSc., BRATISLAVA, BOROVSANÝ ALOIS doc. RNDr. PhMr. CSc.,
BRNO, SÝKOROVÁ HANA, ČESKÉ BUDĚJOVICE

[54] 3-Bazicky substituované 4-[2,3- nebo 4-(1-alkoxy)fenylkarbamoyloxy]-
tetrahydrofuranu a způsoby jejich výroby

1

Vynález se týká 3-bazicky substituovaných
4-[2,3- nebo 4-(1-alkoxy)fenylkarbamoyl-
oxy]tetrahydrofuranů obecného vzorce I



kde R¹ je dimethylamino- nebo trimethyl-
aminoskupina, R² je atom vodíku nebo al-
koxyl s 4 až 9 atomy uhlíku.

Vynález se týká též solí bazických este-
rů obecného vzorce I s anorganickými a
nebo organickými kyselinami a kvartérních
solí a způsobů, kterými je možné deriváty
tetrahydrofuranu obecného vzorce I připra-
vit.

Látky obecného vzorce I nejsou v litera-

2

tuře dosud popsané. Tyto sloučeniny mají
antiarytmickou aktivitu podobně jako lát-
ky dříve známé, např. prokainamid, lidokain
[Goodman L. S., Gilman A.: The Pharmacol-
ogical Basis of Therapeutics, The Macmil-
lan Comp. London (1970)] a trimekain [Hu-
rych J., Píša Z.: Čas. lék. Čes. **115**, 978 (1976)],
také účinky lokálně anestetické a spasmoly-
tické, podobně jako mají analogické látky
uvedené např. v čs. patentech č. 168 379,
183 314, a 186 109 a US patentu č. 3 466 376.

Při porovnání s lidokainem jsou některé
z látek, např. sloučenina obecného vzorce
I v trans konfiguraci, kde R¹ je dimethyl-
aminoskupina a R² je butyloxyskupina v po-
loze 3 nebo sloučenina obecného vzorce I
v cis konfiguraci, kde R¹ je dimethylamino-
skupina a R² je hexylskupina v poloze 3 an-
tiarytmicky účinnější v dávkách až o řád
nižších. Tyto nové sloučeniny se vyznačují
poměrně nízkou akutní toxicitou na bílých
myších při subkutánní aplikaci, vyjádřenou
jako LD₅₀ v rozmezí 100 až 500 mg.kg⁻¹.
Konkrétní hodnoty jsou zřejmé z tabulky 1.

TABULKA 1

Antiarytmický efekt (relativní účinnost v porovnání s lidokainem jako standardem)

Látka*)	Komorová extrasystolie	Komorová fibrilace	Letalita
lidokain	1	1	1
1	28,6	7,35	35,7
2	6,87	2,24	3,87
3	0,00	54,9	146,9
4	0,03	0,06	0,24
5	15,6	13,35	37,1
6	6,55	3,57	3,74
7	0,00	7,02	11,51
8	8,08	10,93	18,81
12	0,00	5,24	12,73
13	14,82	7,90	33,25
14	0,00	2,65	5,53

*) Názvy sloučenin označených čísly jsou uvedeny v tabulce 4.

Při hodnocení antiarytmického účinku strofantinem G vyvolaných arytmií [Pávek K., Selecký F.: Brat. lek. listy 7, 481 (1960)] u morčat v dávce $36 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, rychlostí $1 \text{ ml} \cdot 3 \text{ min}^{-1}$ intravenosní aplikací, vykazují některé látky, např. látky obecného vzorce I v konfiguraci trans, kde R^1 je dimethylaminoskupina a R^2 je butyloxyskupina v poloze 2 nebo 3, hexyloxyskupina v poloze 2 nebo 3 (látky č. 1, 2, 5, 8) anebo látka obecného vzorce I v konfiguraci cis, kde R^1 je dimethylaminoskupina a R^2 je hexyloxyskupina v poloze 2 (látka č. 13) několikanásobně vyšší antiarytmickou aktivitu

než standard lidokain. V tabulce 2 je kontrolou označeno maximální snížení tepové frekvence a prodloužení P-R intervalu, zjištěné z EKG záznamů po aplikaci fyziologického roztoku skupině kontrolních zvířat (morčat). Všechny zkoumané látky jsou významně negativně chronotropně účinné (tabulka 2) jak vyplývá z hodnocení % maximálního snížení tepové frekvence. Hodnoty negativní dromotropie vyjádřené prodloužením P-R intervalu EKG jsou u řady látek ekvivalentní standardu lidokainu, ale v dávkách 2 až 10krát nižších.

TABULKA 2

Maximální snížení tepové frekvence a prodloužení P-R intervalu zjištěné z EKG záznamů po testovaných látkách s uvedením mezí spolehlivosti (hodnoty v závorkách)

Látka*)	% maximálního snížení tepové frekvence	% maximálního prodloužení P-R intervalu
kontrola	97,9 (94,7 až 101,1)	100,0 (98,8 až 101,2)
lidokain	79,5 (71,3 až 87,8)	112,2 (107,6 až 116,7)
1	70,2 (63,4 až 77,1)	108,1 (102,5 až 113,7)
2	69,8 (64,6 až 75,1)	108,1 (100,4 až 115,8)
3	71,3 (60,1 až 82,5)	105,1 (97,6 až 112,6)
4	71,2 (64,9 až 77,5)	108,0 (100,0 až 115,9)
5	85,6 (79,1 až 92,2)	104,3 (100,4 až 108,1)
6	74,6 (62,2 až 86,9)	111,1 (102,3 až 119,8)
7	71,5 (65,5 až 77,4)	107,8 (100,0 až 115,6)
8	69,9 (59,4 až 80,4)	113,4 (105,7 až 121,1)
12	69,8 (57,8 až 81,8)	112,9 (98,9 až 126,9)
13	79,5 (68,7 až 90,3)	104,0 (100,1 až 107,8)
14	85,5 (74,4 až 92,6)	112,9 (108,5 až 117,2)

*) Názvy sloučenin označených čísly jsou uvedeny v tabulce 4.

Některé z látek jsou též významně lokálně anesteticky účinné. Tak např. trans-3-dimethylamino-4-[2-(1-heptyloxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuran (látka č. 7) dosahuje stejného účinku jako kokain při povrchové anestezii (oko králíka) avšak v

koncentraci 140krát nižší a stejného účinku jako prokain při infiltrační anestezii (hřbet morčete) v koncentraci 91krát nižší. Podobně některé z dalších látek jsou účinnější než použitý standard (viz tabulka 3).

TABULKA 3

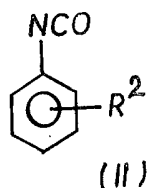
Lokálně anestetická účinnost

Látka*)	Lokální anestezie		Akutní toxicita subkutánní aplikace bílé myši, mg . kg ⁻¹
	povrchová	infiltrační	
kokain	1	—	125
prokain	—	1	630
1	1	1	>300
2	1	1	>300—500
3	4,5	6,8	málo rozpustné
4	5,7	1	300—500
5	61	2	málo rozpustné
6	42,5	1	300—500
8	43,5	1	300—500
12	1	2	>300
13	11	3	300—500
14	16	3	>300
7	140	91	300—400

*) Názvy sloučenin označených čísly jsou uvedeny v tabulce 4.

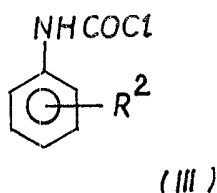
3-Bazicky substituované 4-[2,3- nebo 4-(1-alkoxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuranu obecného vzorce I je možné podle vynálezu připravit tak, že se nechá reagovat

a) sloučenina obecného vzorce II



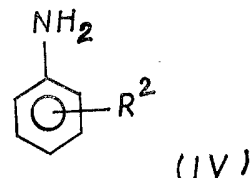
ve kterém je R² totéž co ve vzorci I s 3-dimethylamino-4-hydroxytetrahydrofuranem a popřípadě po skončené reakci dále s alkylačním činidlem, s výhodou s methyljodidem, na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém je R¹ trimethylaminoskupina,

b) sloučenina obecného vzorce III

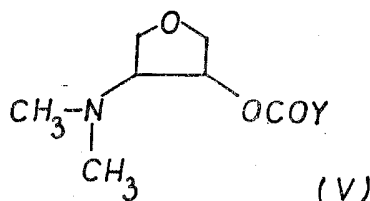


ve kterém je R² totéž co ve vzorci I s 3-dimethylamino-4-hydroxytetrahydrofuranem, použitým ve formě alkoholátu alkalického kovu s výhodou alkoholátu sodného a popřípadě po skončené reakci dále s alkylačním činidlem s výhodou methyljodidem na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R¹ je trimethylaminoskupina,

c) sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém R² značí totéž co ve vzorci I se sloučeninou obecného vzorce V



ve kterém Y je atom halového prvku s výhodou chloru a popřípadě po skončené reakci dále s alkylačním činidlem s výhodou methyljodidem na sloučeninu obecného vzorce I, ve které R¹ je trimethylaminoskupina. Soli se vyrábějí reakcí s kyselinami.

Při provádění uvedených způsobů probíhá reakce mezi výchozími složkami nejlépe v prostředí netečného organického rozpouštědla, například aromatického uhlovodíku, s výhodou benzenu nebo toluenu a podle reaktivity buď za chlazení nebo při teplotě varu reakční směsi. Po ukončení se reakční směs obvykle zpracovává tak, že se promyje vodou, roztok produktu v použitém rozpouštědle se odpaří a odparek představující surový bazický ester se přečistí převedením na sůl, alkalisací této soli a extrakcí do organického, s vodou nemísitelného rozpouštědla. Reakční směs může být zpracována i

tak, že se aromatický uhlovodík oddestiluje a zbylá směs se chromatograficky vyčistí na sloupci silikagelu za použití různých eluentů s výhodou směsi benzenu-etheru v různém poměru, s výhodou 1 : 4. Z takto získané látky se bazický ester převede na sůl. Pro přípravu aplikačních forem přicházejí v úvahu soli s anorganickými kyselinami, např. hydrochlorid, hydrobromid, síran, popřípadě s organickými kyselinami, jako šťavelan, fumaran, vlnan, maleinan apod. Bazický ester je možné alkylačním činidlem s výhodou methyljodidem převést na kvarterní sůl.

Výchozími surovinami jsou běžně dostupné sloučeniny např. aminofenoly, alkylhalogenidy, aminy, cis-2-buten-1,4-diol, jednak látky připravené podle metod popsanych v literatuře např. dihydrofuran, 3,4-epoxytetrahydrofuran [Reppe a spol. Ann. 596, 80 (1955)], fenylisokyanáty [Sekera A., Jakubec L., Vrba Č.: Českoslov. farm. 5, 462 (1956)]. Podrobnosti jednotlivých způsobů přípravy jsou uvedeny v následujících příkladech provedení.

Příklad 1

trans-3-Dimethylamino-4-[2-(1-butyloxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuran

K roztoku 0,8 g 2-butyloxyfenylisokyanátu v 0,5 ml toluenu se přidá 0,5 g trans-3-dimethylamino-4-hydroxytetrahydrofuranu a směs se zahřívá v zatavené ampuli 12 hod. při 110 °C. Po ochlazení se toluen oddestiluje a zbylý roztok chromatograficky vyčistí na sloupci 60 g silikagelu (benzen-ether 1 : 4). K získanému produktu nažloutlé barvy s obsahem 0,86 g karbamátu se v 5 ml etheru přidá suchý roztok kyseliny šťavelové (0,33 g) v 5 ml etheru. Vzniklý produkt se odsaje, promyje etherem a vysuší. Po překrystalování z bezvodého methanolu taje látka při 161 až 162 °C.

Příklad 2

cis-3-Dimethylamino-4-[2-(1-hexyloxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuran

V 1,3 g cis-3-dimethylamino-4-hydroxytetrahydrofuranu se rozpustí 0,2 g sodíku a k roztoku se přidá ještě 5 ml benzenu. Tento roztok se za míchání a chlazení pomalu přidává k roztoku 2,5 g chloridu kyseliny o-hexyloxyfenylkarbamové. Reakční směs se povaří 1 hod., ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje. Z filtrátu se oddestiluje benzen a odparek se rozpustí ve zředěné kyselině chlorovodíkové. Roztok se protřepe několikrát etherem a z vodné fáze se alkalizací amoniakem uvolní báze, která se vyjme do etheru. Po vysušení etherického roztoku se přidá ekvivalentní množství etherického roztoku kyseliny šťavelové. Vyloučený šťavelan

po překrystalování z bezvodého methanolu taje při 155 až 156 °C.

Příklad 3

trans-3-Dimethylamino-4-[3-(1-pentyloxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuran

K roztoku 1,8 g m-pentyloxyanilinu v 10 ml benzenu se za míchání a chlazení přidá roztok 3,5 g esteru kyseliny trans-3-dimethylamino-4-tetrahydrofurylchlormravenčí v 5 ml benzenu. Po skončení vývinu tepla se odfiltruje vyloučený hydrochlorid m-pentyl-oxyanilinu, promyje benzenem a benzenový filtrát vodou. Z vysušeného a zfiltrovaného roztoku se oddestiluje benzen a dále se postupuje jako v příkladu 1. Teplota tání šťavelanu 123 až 125 °C (aceton).

S použitím uvedených metod byly připraveny nové estery, resp. jejich soli, uvedené v tabulce 4.

TABULKA 4

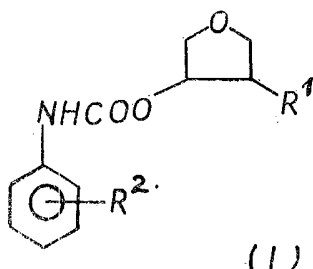
Látka	Název sloučeniny a teplota tání její soli
1	trans-3-dimethylamino-4-[2-(1-butyloxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuran, t. t. šťavelanu 161 až 162 °C,
2	trans-3-dimethylamino-4-[3-(1-butyloxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuran, t. t. šťavelanu 117 až 118 °C,
3	trans-3-dimethylamino-4-[2-(1-pentyloxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuran, t. t. šťavelanu 159 až 160 °C,
4	trans-3-dimethylamino-4-[3-(1-pentyloxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuran, t. t. šťavelanu 123 až 125 °C,
5	trans-3-dimethylamino-4-[2-(1-hexyloxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuran, t. t. šťavelanu 155 až 156 °C,
6	trans-3-dimethylamino-4-[3-(1-hexyloxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuran, t. t. šťavelanu 135 až 137 °C,
7	trans-3-dimethylamino-4-[2-(1-heptyloxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuran, t. t. hydrochloridu 85 až 87 °C,
8	trans-3-dimethylamino-4-[3-(1-heptyloxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuran, t. t. šťavelanu 137 až 138 °C,
9	trans-3-dimethylamino-4-[2-(1-oktyloxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuran, t. t. šťavelanu 154 až 154,5 °C,
10	trans-3-dimethylamino-4-[2-(1-nonyloxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuran, t. t. šťavelanu 155 až 156 °C,
11	trans-4-[3-(1-nonyloxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuryltrimethylamoniumjodid, t. t. 176 až 177 °C,
12	cis-3-dimethylamino-4-[2-(1-pentyloxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuran, t. t. vlnanu 91 až 91,5 °C,

Látka Název sloučeniny a teplota tání její soli

- 13 cis-3-dimethylamino-4-[2-(1-hexyloxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuran, t. t. vlnanu 106 až 108 °C,
14 cis-3-dimethylamino-4-[2-(1-heptyloxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuran, t. t. vlnanu 108 až 110 °C.

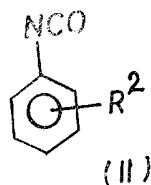
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. 3-Bazicky substituované 4-[2-, 3- nebo 4-(1-alkoxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofurany obecného vzorce I



ve kterém R^1 je dimethylamino- nebo trimethylaminoskupina, R^2 je atom vodíku nebo alkoxyl s 4 až 9 atomy uhlíku, jakož i jejich soli s anorganickými i organickými kyselinami.

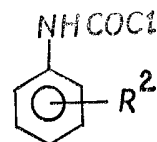
2. Způsob výroby 3-bazicky substituovaných 4-[2-, 3- nebo 4-(1-alkoxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuranů obecného vzorce I podle bodu 1 a jejich soli s anorganickými i organickými kyselinami vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



ve kterém R^2 značí totéž co ve vzorci I, s 3-dimethylamino-4-hydroxytetrahydrofuranem v prostředí aromatického rozpouštědla, s výhodou benzenu nebo toluenu, při teplotě varu reakční směsi, načež se získaná sloučenina obecného vzorce I popřípadě neutralizuje s anorganickou nebo organickou kyselinou nebo alkyluje alkylačním činidlem, s výhodou methyljodidem.

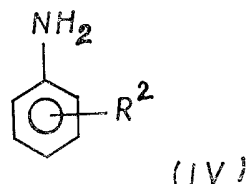
3. Způsob výroby 3-bazicky substituovaných 4-[2-, 3- nebo 4-(1-alkoxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuranů obecného vzorce I podle bodu 1 a jejich soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III

Látky připravené podle vynálezu jsou využitelné ve farmaceutickém průmyslu jako potenciální léčiva s účinkem zejména antiarytmickým a lokálně anestetickým.

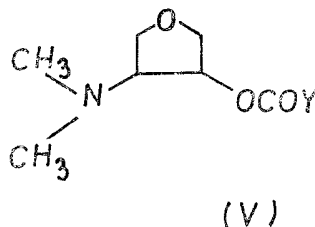


ve kterém je R^2 totéž co ve vzorci I s 3-dimethylamino-4-hydroxytetrahydrofuranem ve formě alkoholátu alkalického kovu, s výhodou alkoholátu sodného v prostředí netečného organického rozpouštědla jako aromatického uhlovodíku, s výhodou benzenu nebo toluenu při teplotě varu reakční směsi, načež se získaná sloučenina popřípadě neutralizuje anorganickou nebo organickou kyselinou nebo alkyluje alkylačním činidlem, s výhodou methyljodidem.

4. Způsob výroby 3-bazicky substituovaných 4-[2-, 3- nebo 4-(1-alkoxy)fenylkarbamoyloxy]tetrahydrofuranů obecného vzorce I podle bodu 1, a jejich soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém R^2 značí totéž co ve vzorci I, se sloučeninou obecného vzorce V



ve kterém je Y atom halového prvku, s výhodou chloru, v prostředí organického rozpouštědla jako aromatického uhlovodíku, s výhodou benzenu, načež se získaná sloučenina popřípadě neutralizuje anorganickou nebo organickou kyselinou nebo alkyluje alkylačním činidlem, s výhodou methyljodidem.