

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

267 785

(11)

(13) 31

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 125/C6

(21) PV 3418-88.0
(22) Prihlášené 20 05 88

(40) Zverejnené 12 07 89
(45) Vydané 02 07 90

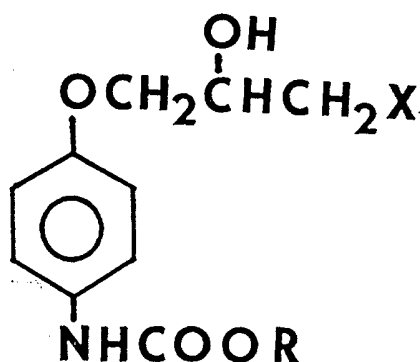
(75)
Autor vynálezu

CSOLLEI JOZEF RNDr. CSc., BRATISLAVA,
BOROVANSKÝ ALOIS doc. RNDr. PhDr. CSc., BRNO
BENEŠ LUDĚK doc. RNDr. DrSc., BRATISLAVA

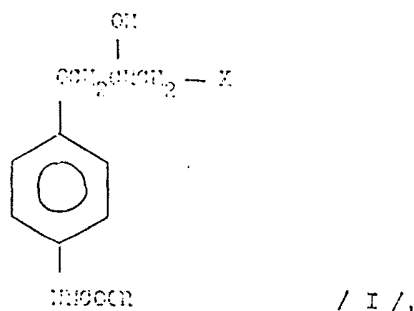
(54)

Alkylestery 4-[/3-halogén-2-hydroxy/-pro-
poxyl]-fenyلكarbamovej kyseliny a spôsob
ich výroby

(57) Riešenie sa týka alkylestero 4-[/3-halogén-2-hydroxy/-propoxyl] fenyلكarbamovej kyseliny všeobecného vzorca I, v ktorom R je priamy alkyl s 1 až 5 atómami uhlíka, rozvetvený alkyl s 3 až 4 atómami uhlíka, alkenyl s 2 až 3 atómami uhlíka, cykloalkyl s 5 až 7 atómami uhlíka a X je halogén. Uvedené zlúčeniny je možné pripraviť tak, že sa nechá reagovať alkylester kyseliny 4-hydroxyfenyلكarbamovej s 3-halogén-1,2-epoxypropánom za bázičkej katalýzy piperidínu dusíkatých zlúčenín alebo alkylester kyseliny 4-[/2,3-epoxy/-propoxyl] fenyلكarbamovej s kyselinou halogényodíkovou vo vodnom roztoku etylmetylketónu alebo acetónu. Riešenie spadá do odboru organických syntéz.



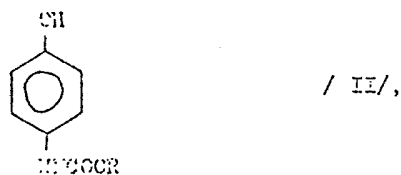
Vynález sa týka alkylesterov kyseliny 4-[3-halogén-2-hydroxy/-propoxy] fenylkarbamovej všeobecného vzorca I



kde R je priamy alkyl s 1 až 5 atómami uhlíka, rozvetvený alkyl s 3 až 4 atómami uhlíka, alkenyl s 2 až 3 atómami uhlíka, cykloalkyl s 5 až 7 atómami uhlíka, X je halogén, ako i spôsobu výroby týchto látok.

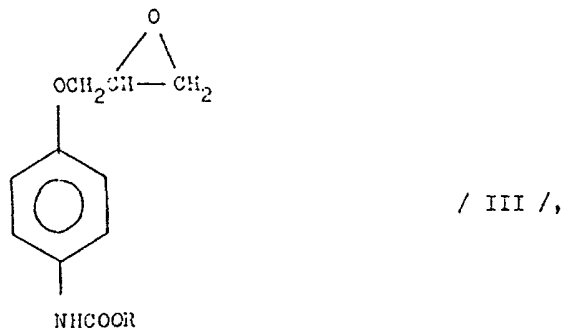
Zlúčeniny podľa vynálezu nie sú doposiaľ v literatúre popísané. Môžu sa použiť na prípravu látok s lokálne anestetickým, antiarytmickým, betaadrenolytickým a spazmolytickým účinkom.

Uvedené zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné pripraviť podľa vynálezu dvoma spôsobmi. V prvom prípade sa nechá reagovať alkylester kyseliny 4-hydroxyfenylkarbamovej všeobecného vzorca II



v ktorom R má už uvedený význam s 3-halogén-1,2-epoxypropánom za bázeickej katalýzy piperidínu, s výhodou na vodnom kúpeli po dobu 10 hodín. Zlúčeniny všeobecného vzorca II možno pripraviť napr. spôsobom uvedeným v: Chabrier, F. a spol.: Bull. Soc. Chim. Fr., 1353 /1955/.

V druhom prípade sa nechá reagovať alkylester kyseliny 4-[1,2,3-epoxy/-propoxy] fenylkarbamovej všeobecného vzorca III



v ktorom R má už uvedený význam, s kyselinou halogénvodíkovou vo vodnom roztoku etylmetylketónu alebo acetónu. Zistilo sa, že je výhodné, ak sa reakcia uskutoční so 48 %-nou kyselinou bromovodíkovou vo vodnom acetóne pri teplote miestnosti počas 4 hodín. Ďalší

postup výroby je rovnaký ako uvádza Zbls a kol.: *Arzneim.-Forsch.*, 2, 233 /1983/. Zlúčeniny všeobecného vzorca III sa dajú pripraviť podľa čs. A0 266284. Ďalšie východiskové zlúčeniny sú bežné a dostupné, z literatúry známe /p-aminofenol, estery kyseliny chlór-mravenčej, 3-halogén-1,2-epoxypropán/.

Uvedené príklady ilustrujú, ale neobmedzujú predmet vynálezu.

Príklad 1

Reakčná zmes 19,3 g /0,1 mol/ allylesteru kyseliny 4-hydroxyfenylkarbamovej, 20,6 g /0,15 mol/ 1-bróm-2,3-epoxypropánu a 1 ml piperidínu sa zahrieva na vodnom kúpeli 10 h. Po skončení reakcie sa brómhydrín za vákua oddestiluje a zvyšok sa rozpustí v chloroforme. Organická fáza sa pretrepe 10 % kyselinou chlorovodíkovou potom vodou a po vysušení bezvodým síranom horečnatým sa chloroform za mierneho vákua oddestiluje. Allylester kyseliny 4-[/3-bróm-2-hydroxy/-propoxy] fenylkarbamovej po prekryštalizovaní zo zriedeného metanolu je biela kryštalická látka, t.t. 73 až 74 °C, vzniká vo výťažku 71 % teórie.

Príklad 2

15,9 g /0,06 mol/ butylesteru kyseliny 4-[/2,3-epoxy/-propoxy] fenylkarbamovej sa rozpustí v 200 ml acetónu a postupne za miešania pri teplote miestnosti sa pridá zmes 52 ml vody a 40 ml 48 % kyseliny bromovodíkovej. Po 4 h z reakčnej zmesi vypadnuté kryštály sa odsajú a premyjú vodným acetónom. Vzniknutý butylester kyseliny 4-[/3-bróm-2-hydroxy/-propoxy] fenylkarbamovej sa prekryštalizuje z etanolu, t.t. 99 až 100 °C. Výťažok: 68 % teórie.

S použitím hore popísaných metód boli pripravené tieto doposiaľ v literatúre nepopísané zlúčeniny:

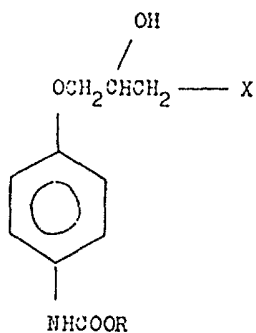
- 1/ Metylester kyseliny 4-[/3-bróm-hydroxy/-propoxy] fenylkarbamovej /podľa príkladu 1 a 2/
T. t. 70 až 72 °C /zriedený etanol/
Elem. anal. pre $C_{11}H_{14}NO_4Br$ vyp./náj.: C 43,43/43,63; H 4,63/5,00; N 4,60/4,47;
- 2/ Etylester kyseliny 4-[/3-bróm-2-hydroxy/-propoxy] fenylkarbamovej /podľa príkladu 1 a 2/
T. t. 98 až 100 °C /zriedený metanol/
Elem. anal. pre $C_{12}H_{16}NO_4Br$ vyp./náj.: C 45,29/45,11; H 5,06/5,33; N 4,40/4,52;
- 3/ Propylester kyseliny 4-[/3-bróm-2-hydroxy/-propoxy] fenylkarbamovej /podľa príkladu 1 a 2/
T. t. 103 až 104 °C /etanol/
Elem. anal. pre $C_{13}H_{18}NO_4Br$ vyp./náj.: C 47,00/47,23; H 5,46/5,51; N 4,21/4,16;
- 4/ Izopropylester kyseliny 4-[/3-bróm-2-hydroxy/-propoxy] fenylkarbamovej /podľa príkladu 1 a 2/
T. t. 88 až 90 °C /zriedený etanol/
Elem. anal. pre $C_{13}H_{18}NO_4Br$ vyp./náj.: C 47,00/46,78; H 5,46/5,55; N 4,21/4,16;
- 5/ Butylester kyseliny 4-[/3-bróm-2-hydroxy/-propoxy] fenylkarbamovej /podľa príkladu 1 a 2/
T. t. 99 až 100 °C /etanol/
Elem. anal. pre $C_{14}H_{20}NO_4Br$ vyp./náj.: C 48,56/48,44; H 5,82/5,78; N 4,04/3,74;

- 6/ Izobutylester kyseliny 4-[/3-bróm-2-hydroxy/-propoxy] fenyلكarbamovej /podľa príkladu 1 a 2 - s vodným roztokom etylmetyلكetónu/
T. t. 97 až 98 °C /zriedený etanol/
Elem. anal. pre $C_{14}H_{20}NO_4Br$ vyp./nám.: C 48,56/48,44; H 5,82/5,96; N 4,04/4,09;
- 7/ Pentylester kyseliny 4-[/3-bróm-2-hydroxy/-propoxy] fenyلكarbamovej /podľa príkladu 1 a 2 - s vodným roztokom etylmetyلكetónu/
T. t. 92 až 93 °C /zriedený etanol/
Elem. anal. pre $C_{15}H_{22}NO_4Br$ vyp./náj.: C 50,00/50,27; H 6,15/6,21; N 3,88/3,79;
- 8/ Cyklohexylester kyseliny 4-[/3-bróm-2-hydroxy/-propoxy] fenyلكarbamovej /podľa príkladu 1 a 2/
T. t. 105 až 107 °C /etanol/
Elem. anal. pre $C_{16}H_{22}NO_4Br$ vyp./náj.: C 51,62/51,51; H 5,95/5,78; N 3,76/4,01;
- 9/ Alylester kyseliny 4-[/3-bróm-2-hydroxy/-propoxy] fenyلكarbamovej /podľa príkladu 1 a 2/
T. t. 73 až 74 °C /zriedený metanol/
Elem. anal. pre $C_{13}H_{16}NO_4Br$ vyp./náj.: C 47,28/47,12; H 4,88/5,06; N 4,24/4,18;

Vynález môže nájsť uplatnenie v organickej chémii, vo farmaceutickej chémii, farmakológii a medicíne.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

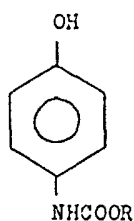
1. Alkylestery kyseliny 4-[3-halogén-2-hydroxy/-propoxy]-fenylkarbamovej všeobecného vzorca I



/ I /,

kde R je priamy alkyl s 1 až 5 atómami uhlíka, rozvetvený alkyl s 3 až 4 atómami uhlíka, alkenyl s 2 až 3 atómami uhlíka, cykloalkyl s 5 až 7 atómami uhlíka a X je halogén.

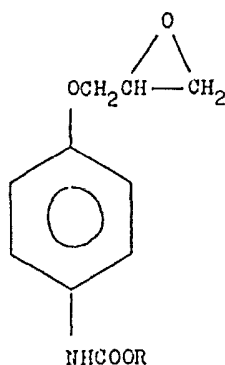
2. Spôsob výroby alkylesterov podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že sa nechá reagovať zlučenie všeobecného vzorca II



/ II /,

v ktorom R má už uvedený význam s 3-halogén-1,2-epoxypropánom za bázickej katalýzy piperidínu.

3. Spôsob výroby alkylesterov podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že sa nechá reagovať zlučenie všeobecného vzorca III



/ III /,

v ktorom R má už uvedený význam s kyselinou halogénvodíkovou vo vodnom roztoku etylmetylketónu alebo acetónu.