

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

269 021

(11)

(13) a1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 125/065
A 61 K 31/27

(21) PV 2965-88.M
(22) Prihlášené 03 05 88

(40) Zverejnené 14 08 89
(45) Vydané 31 08 90

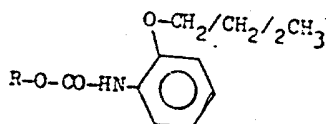
(75)

Autor vynálezu GREGAŇ FRIDRICH RNDr. CSc.,
TUMOVA INGRID RNDr., BRATISLAVA,
SISKA JOZEF, TATRANSKÁ LOMNICA

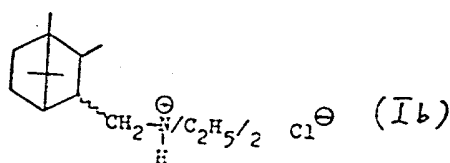
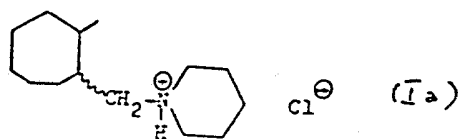
(54)

Estery kyseliny karbanilovej a spôsob ich
prípravy

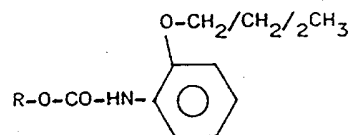
(57) Riešenie sa týká esterov kyseliny karbanilovej všeobecného vzorca I, a to:
1- [2-/2-butyloxykarbaniloyloxycykloheptyl/
metyl] piperidiniumchloridu a [2-/2-bu-
tyloxykarbaniloyloxy/bornán-3-ylmetyl]
dietylamóniumchloridu a spôsobu prípravy
týchto zlúčenín reakciou 2-butyloxyfeny-
lizokyanátu so zlúčeninou vybranou zo sú-
boru zahrňujúceho 2-piperidínometylcyklo-
heptanol a 3-dietylamínometyl-2-bornanol
v toluéne pri teplote varu tohoto roz-
pušťača počas 12 h.



/I/

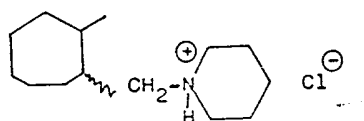


Vynález sa týka esterov kyseliny karbanilovej všeobecného vzorca I



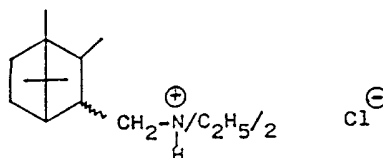
/I/

kde R znamená



(Ia)

alebo



(Ib)

a spôsobu prípravy týchto esterov kyseliny karbanilovej. Niektoré zlúčeniny zo skupiny esterov kyseliny karbanilovej sa vyznačujú vysokou lokálnou anestetickou aktivitou /Karbizokain, Heptakain, Pentakain/ a v niektorých prípadoch aj antidisrytmickou a antilucéznou aktivitou. Zlúčeniny, ktoré sú predmetom vynálezu sú látky nové, doteraz v chemickej literatúre neopísané. U týchto zlúčenín sa zistili mimoriadne vysoké, doteraz neznáme lokálne anestetické účinky na organizmus. Pre porovnanie uvádzame tabuľku 1 indexy lokálnej anestetikovej aktivity a toxicitu pripravených esterov kyseliny karbanilovej a štruktúrne blízkej vysoko účinnej zlúčeniny Karbizokainu, ktorého hodnoty sú prebraté z práce Tumová I., Svec P. Drugs Exptl. clin. Res. 12,845 /1985/. V príkladoch sú uvedené zlúčeniny, ktoré sú predmetom vynálezu, ako aj spôsob ich prípravy spolu s charakterizáciou týchto zlúčenín. Okrem výťažkov, výsledkov elementárnej prvkovej analýzy, R_F hodnôt /Tenké vrstvy Silufol UF 366, silikagel, vyvíjacia sústava cyklohexán - benzén - dietylamin /45: 11: 3/, detekcia pod UV žiarením/ sú uvedené aj IČ spektrálne charakteristiky /chloroform, $\tilde{\nu}$ v cm^{-1} / a ^1H NMR spektrálne charakteristiky /chemický posun δ v ppm/.

Na stanovenie lokálno anestetickkej aktivity sa použila metóda, ktorej princíp spočíva v zisťovaní ekviefektívnej koncentrácie látky a štandardu. Index lokálno anestetickkej aktivity pri povrchovej aplikácii sa zisťoval na rohovke kráľika, štandard kokainiumchlorid, $c = 10^{-2} \text{ mol.dm}^{-3}$ a index lokálno anestetickkej aktivity pre infiltračnej aplikácii sa zisťoval na koži chrbta morčiat, štandard prokainiumchlorid $c = 2 \cdot 10^{-2} \text{ mol.dm}^{-3}$. Akútna toxicita $LD_{50} / \text{v mg.kg}^{-1} /$ sa stanovila na myšiach pri subkutánnej aplikácii.

Postup prípravy esterov kyseliny karbanilovej vyznačuje sa tým, že reaguje 2-butyloxyfenylizokyanát so zlúčeninou vybranou zo súboru zahrňujúceho 2-piperidínometylcykloheptanl a 3-dietylaminometyl-2-bornanol v toluéne, pri teplote varu tohoto rozpúšťadla po dobu 12 h.

Tabuľka 1. Lokálno anestetická aktivita a toxicita pripravených esterov kyseliny karbanilovej a štruktúrne blízkeho Karbizokainu

Látka	Index lokálno anestetickéj aktivity		Toxicita /mg.kg ⁻¹ /
	infiltrač.anestéza	povrchová anestéza	
Karbizokain	416	251	380
I a/	232	709	100
I b/	25	568	100

Nasledujúce príklady bližšie osvetľujú, ale nijako neobmedzujú spôsob prípravy nových biologicky aktívnych esterov kyseliny karbanilovej podľa vynálezu.

Príklad 1

Zmes 0,0091 mol 2-piperidínometylcykloheptanolu, 0,0090 mol 2-butyloxyfenylizokyanátu a 15 cm³ bezvodého toluénu sa 12 h zahrieva pod spätným tokom, za vylúčenia atmosférickej vlhkosti. Po ochladení sa do zmesi pridá 15 cm³ hexánu a vylúčená tuhá látka /symetricky substituovaná močovina/ sa odfiltruje. Z filtrátu sa za atmosférického, ku koncu za zníženého tlaku vydestiluje rozpúšťadlo a nezreagované východiskové zlúčeniny. Kvapalný zvyšok sa rozpustí v 20 cm³ éteru a tento roztok sa dvakrát extrahuje v oddeľovacom lieviku do 150 cm³ 5 % -ej kyseliny chlorovodíkovej. Vylúčená tuhá látka sa odfiltruje, premyje malým objemom vody a prečistí sa kryštalizáciou z vody. Získa sa 1- [2-/2-butyloxykarbaniloyloxycykloheptyl/metyl] piperidíniumchlorid vo výťažku 64 % teórie. Bezfarebné kryštály t.t. 167 - 169 °C, R_F = 0,27 a 0,44 /dve škvrny, zmes dvoch izomérov cis- a trans-/.

Analýza pre C₂₄H₃₉N₂O₃Cl /M.r. = 439,04/ vypočítané: 75,57 % C, 11,83 % H, 5,87 % N, zistené: 75,39 % C, 12,03 % H, 5,80 % N; IC - spektrálne charakteristiky ν /N-H/ 3427, ν /N-H/ 2448, ν /C=O/ 1725, ν /C=C/ 1604, δ /C-N-H/ 1520. ¹H NMR spektrálne charakteristiky CH₃ /alkoxyskupina/ 1,02, CH₂O 4,07, NH-CO 7,27, NH 12,00. Indexy lokálno anestetickéj aktivity 232 /pri infiltračnej aplikácii/ 709 / pri povrchovej aplikácii, LD₅₀ = 100.

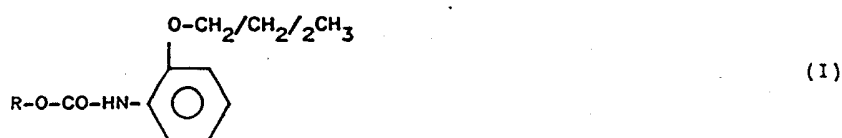
Príklad 2

Zmes 0,0091 mol 3-dietylaminometyl-2-bornanolu, 0,0090 mol 2-butyloxyfenylizokyanátu a 15 cm³ bezvodého toluénu sa 12 h zahrieva pod spätným tokom, za vylúčenia atmosférickej vlhkosti. Po ochladení sa do zmesi pridá 15 cm³ hexánu a vylúčená tuhá látka /symetricky substituovaná močovina/ sa odfiltruje. Z filtrátu sa za atmosférického, ku koncu za zníženého tlaku vydestilujú nezreagované východiskové zlúčeniny. Kvapalný zvyšok sa rozpustí v 20 cm³ éteru a tento roztok sa v oddeľovacom lieviku dvakrát extrahuje do 200 cm³ 5 % -ej kyseliny chlorovodíkovej. Vodná vrstva sa oddelí, prefiltruje sa cez skladaný filter a pridá sa za miešania a chladenia po častiach 10 %-ný vodný roztok hydroxidu sodného tak, aby teplota zmesi neprestúpila 20 °C na pH = 9. Vylúčený olej sa extrahuje trikrát do éteru. Éterová vrstva sa vysuší nad bezvodým uhličitanom sodným a po filtrácii sa vydestiluje éter. Zvyšky vlhkosti sa odstránia azeotropickou destiláciou olejovitého zvyšku s toluénom. Získaný olej sa rozpustí v 15 cm³ bezvodého éteru a pridá sa do zákalu éterový roztok chlorovodíka tak, aby teplota zmesi neprestúpila 0 °C. Vylúčená tuhá látka sa odfiltruje a prečistí sa kryštalizáciou z butanónu. Získá sa [2-/2-butyloxykarbaniloyloxy/bornán-3-ylmetyl] dietylámóniumchlorid /II/ vo výťažku 69 % teórie. Bezfarebné kryštály t.t. 152 - 154 °C; Analýza pre C₂₆H₄₃N₂O₃Cl /M.r. = 467,19/ vypočítané: 66,84 % C, 9,30 % H, 6,00 % N, zistené: 66,29 % C, 9,34 % H, 5,70 % N; IC - spektrálne charakteristiky ν /N-H/ 3424, ν /N-H/ 2448, ν /C=O/ 1726, ν /C=C/ 1603, δ /C-N-H/ 1517. ¹H NMR spektrálne charakteristiky CH₂O 4,08, NH-CO 7,26, NH 11,80.

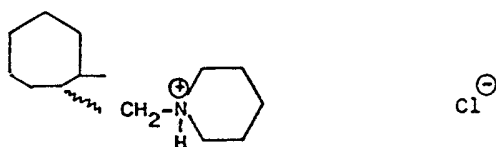
Indexy lokálno anestetickéj aktivity 25 /pri infiltračnej aplikácii/ 568 /pri povrchovej aplikácii/, LD₅₀ = 100.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

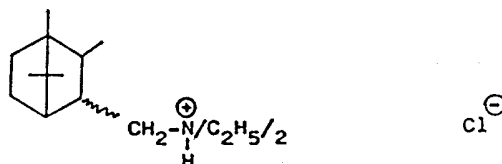
1. Estery kyseliny karbanilovej všeobecného vzorca I



kde R znamená skupinu



alebo skupinu



2. 1 - [2-/butyloxykarbaniloyloxycykloheptyl/metyl] piperidíniumchlorid

3. [2-/2-butyloxykarbaniloyloxy/bornán-3-ylmetyl] dietylazóniumchlorid

4. Spôsob prípravy esterov kyseliny karbanilovej podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že reaguje 2-butyloxyfenylizokyanát so zlúčeninou vybranou zo súboru zahrňujúceho 2-piperidínometylcykloheptanol alebo 3-dietylaminometyl-2-bornanol v toluéne pri teplote varu tohoto rozpúšťadla počas 12 h.