



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

211247

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 207/04

(22) Prihlášené 09 07 80
(21) (PV 4874-80)

(40) Zverejnené 30 06 81

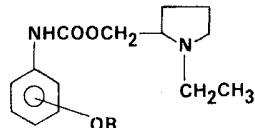
(45) Vydané 15 06 84

(75)
Autor vynálezu

CSÖLLEI JOZEF RNDr., BENEŠ LUDĚK doc. RNDr. PhMr. CSc., BRATISLAVA,
BOROVANSKÝ ALOIS doc. RNDr. PhMr. CSc., BRNO, ŠVEC PAVEL MUDr. CSc.,
BRATISLAVA

(54) Bázické N-etyl-2-pyrrolidinylmetylestery kyselín alkoxykarbanilových
s lokálne anestetickým účinkom, ich soli a spôsoby ich prípravy

Vynález sa týka nových bázických N-etyl-2-pyrrolidinylmetylestero-
v kyselín alkoxykarbanilových všeobecného vzorca



kde R znamená alkyl so 4 až 7 atómami uhlí-
ka, ako i spôsobov, ktorými je možné este-
ry pripraviť.

Predmetné látky majú vysokú relatívnu
lokálne anestetickú účinnosť v porovnaní
s kokaínom alebo prokaínom a majú použitie
v medicíne ako lokálne anestetikum.

Vynález sa týka nových bázičských N-etyl-2-pyrrolidinylnmetylesterov kyselín alkoxykarbanilových všeobecného vzorca I,



kde R znamená alkyl so 4 až 7 atómami uhlíka a soli týchto esterov s anorganickými alebo organickými kyselinami, ako i spôsobov, ktorými je možné estery všeobecného vzorca I pripraviť.

Na základe literatúrnej rešerše ako i patentovej literatúry látky uvedené pod vzorcom I sú originálne v literatúre doposiaľ nepopísané.

Podobne ako iné látky typu karbamátov doposiaľ pripravených s podobnou farmakoterapeutickou indikáciou (napr. čs. pat. č. 120 664, 120 665, 126 102, 125 666, US pat. číslo 3 544 379 a ďalšie) predstavujú aj tieto zlúčeniny v porovnaní s látkami v praxi používanými výrazný pokrok, ktorý sa prejavuje vysokou relatívnou lokálne anestetickou účinnosťou v porovnaní so štandardmi kokaínom alebo prokaínom. V tab. 1 sú uvedené výsledky farmakologického hodnotenia týchto látok vo forme hydrochloridov a ich relatívna lokálna anestetická aktivita v porovnaní s prokaínom a kokaínom ako štandardmi a hodnoty akútnej toxicity na myšiach pri subkutánnej aplikácii.

T a b u l' k a 1

Látka	Povrchová anestézia	Infiltračná anestézia	Akutná toxicita myš, s. c. mg/kg
KAK 2224	12,5	55,5	50 až 200
KAK 2225	98,0	116,9	50 až 100
KAK 2226	235,0	141,0	100 až 300
KAK 2227	274,7	68,9	100 až 300
KAK 2234	70,0	17,4	50 až 100
KAK 2235	94,3	24,1	50 až 100
KAK 2236	88,5	63,7	50 až 100
KAK 2237	72,4	29,4	50 až 100

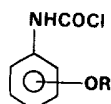
N-etyl-2-pyrrolidinylnmetylestery kyselín alkoxykarbanilových všeobecného vzorca I je možné podľa vynálezu pripraviť rôznymi spôsobmi, napr. tak, že sa nechá reagovať

a) zlúčenina všeobecného vzorca II



v ktorom R znamená to isté ako vo vzorci I s N-etyl-2-pyrrolidinylnkarbinolom,

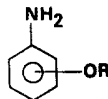
b) zlúčenina všeobecného vzorca III



(III)

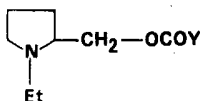
v ktorom R znamená to isté ako vo vzorci I s N-etyl-2-pyrrolidinylnkarbinolom použitom vo forme alkoholátu sodného,

c) zlúčenina všeobecného vzorca IV



(IV)

v ktorom R znamená to isté ako vo vzorci I so zlúčeninou všeobecného vzorca V



(V)

v ktorom Y je atóm halového prvku, s výhodou chlôru.

Pri príprave podľa spôsobu vynálezu prebieha reakcia medzi obidvoma východzími zložkami v prostredí inertného rozpúšťadla, ako aromatického uhlovodíka, s výhodou benzénu alebo toluénu a podľa ich reaktivity buď za chladenia alebo pri teplote miestnosti, alebo pri teplote varu reakčnej zmesi.

Po skončení reakcie sa reakčná zmes spracuje tak, že sa premyje vodou, organické rozpúšťadlo oddestiluje a odparok predstavujúci surový bázičný ester sa prečistí prevedením na soľ, alkalizáciou a extrakciou do organického s vodou nemiešateľného rozpúšťadla.

Z tohto roztoku je možno bázičný ester previesť priamo v žiadanú soľ a tú ďalej čistiť kryštalizáciou z vody, organického rozpúšťadla alebo zo zmesi organických rozpúšťadiel.

Zo solí s anorganickými kyselinami vhodnými pre prípravu aplikačných foriem prichádzajú do úvahy hydrochlorid, hydrobromid, síran, fosforečnan, prípadne zo solí s organickými kyselinami napr. šťavelan, vínian, maleinán, fumarán a iné.

P r í k l a d

N-etyl-2-pyrrolidinylnmetylester kyseliny o-butoxykarbanilovej.

K roztoku 2,2 g 2-butoxyfenylizokyanátu v 20 ml benzénu sa pridá 1,4 g N-etyl-2-pyrrolidinylnkarbinolu v 10 ml benzénu a reakčná zmes sa varí 5 hodín. Po vychladnutí sa reakčný roztok premyje vodou, benzénový roztok sa prefiltruje a z filtrátu sa oddestiluje rozpúšťadlo, prípadne zvyšok alkoholu.

Odparok sa rozpustí v zriedenej kyseline chlorovodíkovej, pretrepe trikrát s éterom a z oddelenej vodnej fázy sa alkalizáciou uvoľní báza, ktorá sa vytrepe do éteru. Po vysušení uhlíčitom draselným sa z filtrátu pridaním ekvivalentného množstva éterického roztoku suchého chlorovodíka vylúči hydrochlorid, ktorý sa prekryštaluje zo zmesi acetón-éter, (t. t. 107 až 109 °C).

S použitím hore uvedenej metódy boli pripravené tieto nové étery resp. ich hydrochloridy:

1. N-etyl-2-pyrrolidinylmetylester kyseliny o-butoxykarbanilovej hydrochlorid t. t. 107 až 109 °C (acetón-éter) KAK 2224,
2. N-etyl-2-pyrrolidinylmetylester kyseliny o-pentyloxykarbanilovej hydrochlorid t. t. 111 až 112 °C (acetón-éter) KAK 2225,
3. N-etyl-2-pyrrolidinylmetylester kyseliny o-hexyloxykarbanilovej hydrochlorid t. t. 121 až 122 °C (acetón-éter) KAK 2226,
4. N-etyl-2-pyrrolidinylmetylester kyseliny o-heptyloxykarbanilovej hydrochlorid t. t. 97 až 99 °C (acetón-éter) KAK 2227
5. N-etyl-2-pyrrolidinylmetylester kyseliny m-butoxykarbanilovej hydrochlorid t. t. 190 až 191 °C (acetón-éter) KAK 2234,
6. N-etyl-2-pyrrolidinylmetylester kyseliny m-pentyloxykarbanilovej hydrochlorid t. t. 161 až 163 °C (acetón-éter) KAK 2235,
7. N-etyl-2-pyrrolidinylmetylester kyseliny m-hexyloxykarbanilovej hydrochlorid t. t. 149 až 150 °C (acetón-éter) KAK 2236,
8. N-etyl-2-pyrrolidinylmetylester kyseliny m-heptyloxykarbanilovej hydrochlorid t. t. 141 až 142 °C (acetón-éter) KAK 2237.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. Bázické N-etyl-2-pyrrolidinylmetylestery kyselín alkoxykarbanilových s lokálne anestetickým účinkom všeobecného vzorca I



v ktorom R znamená alkyl so 4 až 7 atómami uhlíka, ako aj ich soli s anorganickými alebo organickými kyselinami.

2. Spôsob prípravy bázických N-etyl-2-pyrrolidinylmetylestero v kyselín alkoxykarbanilových všeobecného vzorca I a ich solí podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II



v ktorom R znamená to isté ako vo vzorci I s N-etyl-2-pyrrolidinykarbinolom v prostredí aromatického rozpúšťadla, ako organického uhlovodíka, s výhodou benzénu alebo toluénu, pri teplote bodu varu reakčnej zmesi, načež sa prípadne neutralizáciou s anorganickou alebo organickou kyselinou prevede N-etyl-2-pyrrolidinylmetyler kyseliny alkoxykarbanilovej v príslušnú soľ.

3. Spôsob prípravy bázičkých N-etyl-2-pyrrolidinylmetylerov kyselín alkoxykarbanilových všeobecného vzorca I a ich solí podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca III



v ktorom R znamená to isté ako vo vzorci I s N-etyl-2-pyrrolidinykarbinolom použitým vo forme alkoholátu alkalického kovu, s výhodou alkoholátu sodného v prostredí inertného organického rozpúšťadla, ako aromatického uhlovodíka, s výhodou benzénu pri teplote bodu varu reakčnej zmesi.

Získaný ester vo forme bázy sa prípadne prevede neutralizáciou anorganickou alebo organickou kyselinou v príslušnú soľ.

4. Spôsob prípravy bázičkých N-etyl-2-pyrrolidinylmetylerov kyselín alkoxykarbanilových všeobecného vzorca I a ich solí podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca IV



v ktorom R znamená to isté ako vo vzorci I so zlúčeninou všeobecného vzorca V,



kde Y je atóm halového prvku, s výhodou chlôru, v prostredí organického rozpúšťadla ako aromatického uhlovodíka, s výhodou benzénu, najprv pri teplote 20 °C, po skončení samovolného vývinu tepla potom pri teplote varu reakčnej zmesi a ester získaný vo forme bázy sa prípadne prevede neutralizáciou anorganickou alebo organickou kyselinou v príslušnú soľ.