ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

211 963

(11) (B1)

(61)
(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 05 06 80
(21) PV 3985-80

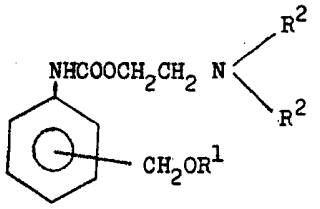
(51) Int. Cl.³
C 07 C 101/447

(40) Zveřejněno 31 07 81
(45) Vydáno 01 12 83

(75)
Autor vynálezu BOROVANSKÝ ALOIS doc. RNDr. PhMr. CSc., BRNO
MACEK JAN, VRANOV NAD TOPLOU
ŠVEC PAVEL MUDr. CSc., BRATISLAVA

(54) Bázické estery kyselin alkoxymethylkarbanilových, jejich soli a způsoby jejich výroby

Vynález se týká bázických esterů kyselin alkoxymethylkarbanilových obecného vzorce I

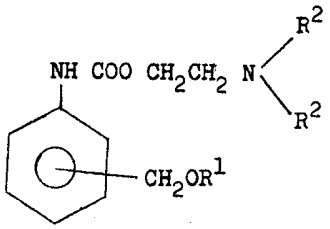


/I/,

ve kterém R^1 značí alkyl s 1 až 7 atomy uhlíku, R^2 alkyly s 2 až 3 atomy uhlíku, které popřípadě spojeny mohou tvořit s atomem dusíku, na který jsou vázány, pěti- až sedmičlenný nasycený heterocyklický kruh, jakož i jejich solí s anorganickými a organickými kyselinami a způsobů jejich přípravy. Látky obecného vzorce I jsou účinné a málo toxická lokální anestetika.

211 963

Vynález se týká bázických esterů kyselin alkoxymethylkarbanilových obecného vzorce I



/I/

ve kterém R^1 značí alkyl s 1 až 7 atomy uhlíku, R^2 alkyly s 2 až 3 atomy uhlíku, které popřípadě spojeny mohou tvořit s atomem dusíku, na který jsou vázány, pěti- až sedmičlenný nasycený heterocyklický kruh. Vynález se rovněž týká solí bázických esterů obecného vzorce I s anorganickými nebo organickými kyselinami, jakož i způsobů, kterými lze bázické estery obecného vzorce I vyrábět.

Tyto nové, v literatuře dosud nepopsané sloučeniny se vyznačují, obdobně jako jiné látky typu karbamátů /čs.pat.spisy č. 120 664, 120 665, 126 102, 125 666, 132 832, 132 492 aj./, velmi příznivými lokálně anestetickými vlastnostmi a poměrně nízkou akutní toxicitou ve srovnání s kokainem, prokainem a trimekainem jako standardy, jak je patrno z tabulky 1, ve které jsou uvedeny výsledky farmakologického hodnocení nových bázických esterů obecného vzorce I ve formě hydrochloridů nebo šťavelanů, a to jejich relativní lokálně anestetická altivita ve srovnání se standardy a akutní toxicita /LD_{50}/, stanovená na myších při subkutánní aplikaci

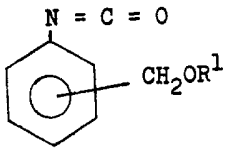
Tabulka 1

Látka	povrchová anestesie	infiltrační anestesie	/LD 50/ mg/kg
AMK 333	4,8	4,6	100-300
AMK 343	11,0	18,0	100-300
AMK 353	64,1	24,5	100-400
AMK 363	80,6	61,5	100-200
AMK 334	8,0	5,2	100-200
AMK 344	10,6	21,7	100-200
AMK 354	69,4	29,9	100-200
AMK 364	93,4	57,5	200-400
AMK 335	9,9	4,5	100-300
AMK 345	39,7	18,3	50-300
AMK 355	70,9	24,0	100-300
AMK 365	91,7	51,4	200-400
AMK 225	7,2	2,5	300-400
AMK 323	6,3	16,2	50-100
AMK 324	10,9	14,4	50-100
AMK 325	8,9	12,3	100-200
AMK 423	35,7	16,1	50-100

Látka	povrchová anestesie	infiltrační anestesie	/LD 50/ mg/kg
AMK 424	33,9	15,3	50-100
AMK 425	51,9	13,9	50-100
AMK 523	52,7	29,0	50-100
AMK 524	33,6	26,2	50-100
AMK 525	55,9	25,5	300-400
AMK 623	72,5	64,9	100-200
AMK 624	87,1	54,2	300-400
AMK 625	92,6	51,6	300-400
kokain	1	-	125
prokain	-	1	630

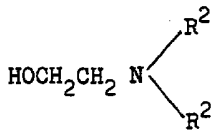
Bázické estery kyselin alkoxymethylkarbanilových obecného vzorce I lze podle vynálezu vyrábět několika způsoby, například tak, že se nechá reagovat

1/ sloučenina obecného vzorce II



/II/,

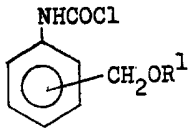
ve kterém R^1 značí totéž co ve vzorci I, s alkoholy obecného vzorce III



/III/,

ve kterém R^2 značí totéž co ve vzorci I; nebo

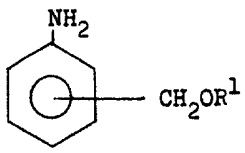
2/ sloučenina obecného vzorce IV



/IV/,

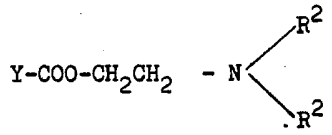
ve kterém R^1 značí totéž co ve vzorci I, s alkoholy obecného vzorce III, použitými ve formě alkoholátu alkalického kovu, s výhodou alkoholátu sodného; nebo

3/ sloučenina obecného vzorce V



/V/,

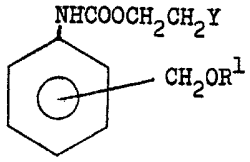
ve kterém R^1 značí totéž co ve vzorci I, se sloučeninou obecného vzorce VI



/VI/,

ve kterém R^2 značí totéž co ve vzorci I a Y atom halového prvku, s výhodou chloru; nebo

4/ sloučenina obecného vzorce VII



/VII/,

ve kterém R^1 značí totéž co ve vzorci I a Y totéž co ve vzorci VI, se sloučeninou obecného vzorce VIII

/VIII/,

ve kterém R^2 značí totéž co ve vzorci I; nebo

5/ sloučenina obecného vzorce V, ve kterém R^1 značí totéž co ve vzorci I, se sloučeninou obecného vzorce IX

$$Y\text{-}COO\text{-}CH_2CH_2 - Y \qquad /IX/,$$

ve kterém Y značí totéž co ve vzorci VI, načež se produkt této reakce ve formě vodou promytého a vysušeného roztoku v použitém rozpouštědle, nechá dále reagovat se sloučeninou obecného vzorce VIII, ve kterém R^2 značí totéž co ve vzorci I.

Při provedení způsobů podle vynálezu, ať jde o kterýkoliv postup 1/až 5/, probíhá reakce mezi výchozími složkami nejlépe v prostředí netečného organického rozpouštědla nemísitelného s vodou, jako aromatického uhlovodíku, s výhodou benzenu nebo toluenu, a to podle jejich reaktivity buď za chlazení, při teplotě místnosti nebo při zvýšené teplotě, zejména při teplotě varu reakční směsi. Po skončení reakce se reakční směs nejčastěji zpracovává tak, že se promyje vodou, z oddělené organické vrstvy se po případném vysušení oddestiluje rozpouštědlo a odparek, představující surový bázický ester, se přečistí převedením v sůl, alkalizací a extrakcí do organického, s vodou nemísitelného rozpouštědla. Z tohoto roztoku je možno bázické estery převést přímo v žádanou sůl a tu dále čistit krystalizací buď z vody, z vodného nebo bezvodného organického rozpouštědla nebo ze směsí rozpouštědel. Ze solí s anorganickými kyselinami, vhodnými pro přípravu aplikačních forem, přichází v úvahu například hydrochlorid, hydrobromid, síran, fosforečnan, popřípadě ze solí s organickými kyselinami například šťavelan, vínan, maleinan, fumaran aj.

Výchozími surovinami pro výrobu bázických esterů kyselin alkoxymethylkarbanilových obecného vzorce I podle vynálezu jsou jednak běžné a dostupné sloučeniny, například diethylaminoethanol, piperidinoethanol apod., nebo aminy, jednak látky nové, připravené analogicky podle metod popsaných v literatuře. Jsou to například isokyanáty obecného vzorce II /A. Borovanský se sp., Čs.farmacie 20, 10, 1971/.

Podrobnosti jednotlivých způsobů výroby podle vynálezu jsou uvedeny v následujících příkladech provedení.

Příklad 1

2-/1-Pyrrolidinyl/ethylester kyseliny o-pentyloxykarbanilové

K roztoku 21,9 g 2-pentyloxymethylfenylisokyanátu ve 200 ml benzenu se přidá roztok 11,5 g

2-/1-pyrrolidinyl/ethanolu ve 100 ml benzenu a reakční směs se vaří 5 hodin. Po ochlazení se promyje vodou, oddělený benzenový roztok se zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se rozpustí ve zředěné kyselině chlorovodíkové a protřepe několikrát etherem. Oddělená vodná fáze se zalkalizuje a uvolněná báze se vyjme do etheru. Po vysušení potaší se ze zfiltrovaného etherického extraktu přidáním ekvivalentního množství etherického roztoku plynného chlorovodíku vyloučí hydrochlorid, který po překrystalování z ethylacetátu taje při 107 až 110 °C.

Obdobným postupem se získají tyto látky:

2-dipropylaminoethylester kyseliny m-pentyloxymethylkarbanilové, jehož šťavelan taje při 76 až 78 °C /isopropylalkoholeter/;

2-piperidinoethylester kyseliny m-heptyloxymethylkarbanilové, jehož hydroxid taje při 130 až 131 °C /ethylacetát/;

2-/1-perhydroazepinyl/ethylester kyseliny m-heptyloxymethylkarbanilové, jehož hydrochlorid taje při 99 až 100 °C /aceton-ether/.

Příklad 2

2-Piperidinoethylester kyseliny o-hexyloxymethylkarbanilové

Ve 12,9 g 2-piperidinoethanolu se rozpustí 2,2 g sodíku a k roztoku se přidá 100 ml benzenu. Tento roztok se za míchání a chlazení pomalu přidává k roztoku 26,9 g chloridu kyseliny o-hexyloxymethylkarbanilové ve 100 ml benzenu. Po skončení vývinu tepla se reakční směs vaří ještě 1 h, ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje. Filtrát se dokonale odpaří a odparek se rozpustí ve zředěné kyselině chlorovodíkové. Roztok se protřepe několikrát s etherem a z oddělené vodné fáze se alkalizací amoniakem uvolní báze, která se vyjme do etheru. Po vysušení se zfiltrovaný etherický roztok odpaří nebo se z tohoto roztoku přidáváním ekvivalentního množství etherického roztoku chlorovodíku vyloučí hydrochlorid, který po překrystalování z aceton-etheru taje při 112 a 114 °C.

Příklad 3

2-/1-Perhydroazepinyl/ethylester kyseliny o-hexyloxymethylkarbanilové

K roztoku 41,4 g o-hexyloxymethylanilinu ve 250 ml benzenu se přidá za chlazení při teplotě nejvýše 20 °C roztok 20,6 g 2-/1-perhydroazepinyl/ethylesteru kyseliny chlormravenčí ve 250 ml benzenu. Po skončení samovolného zahřívání se reakční směs vaří ještě 5 h. Po ochlazení se odfiltruje hydrochlorid o-hexyloxymethylanilinu. Z benzenového filtrátu se po promytí vodou oddestiluje rozpouštědlo a ve formě odparku získaná báze se zpracuje jako v příkladu 1. Získaný hydrochlorid taje při 89 až 91 °C /ethylacetát-ether/.

Příklad 4

2-Piperidinoethylester kyseliny m-hexyloxymethylkarbanilové

K roztoku 41,4 g m-hexyloxymethylanilinu ve 250 ml benzenu se za míchání a chlazení přidá roztok 14,3 g 2-chlorethylesteru kyseliny chlormravenčí ve 250 ml benzenu. Po skončení vývinu tepla se odfiltruje vyloučený hydrochlorid m-hexyloxymethylanilinu, promyje benzenem a benzenový filtrát vodou. Vysušený a zfiltrovaný benzenový roztok se mísí za teploty místnosti se 17 g piperidinu a směs se vaří 5 h. Po ochlazení a promytí vodou se benzen oddestiluje a odparek se

zpracuje jako v příkladu 1. Získaný hydrochlorid taje při 135 až 136 °C /aceton-ether/.

Příklad 5

2-/1-Perhydroazepinyl/ethylester kyseliny m-pentyloxymethylkarbanilové

K roztoku 21,9 g m-pentyloxymethylfenylisokyanátu ve 200 ml benzenu se za míchání a chlazení přidá roztok 8,0 g 2-chlorethanolu ve 100 ml benzenu. Po skončení vývinu tepla se roztok vaří 5 h, potom ochladí a po ochlazení se přidá 19,8 g perhydroazepinu v 50 ml benzenu a směs se vaří 5 h. Po ochlazení a promytí vodou se benzen oddestiluje a odparek se zpracuje jako v příkladu 1. Získaný hydrochlorid taje při 138 až 141 °C /aceton-ether/.

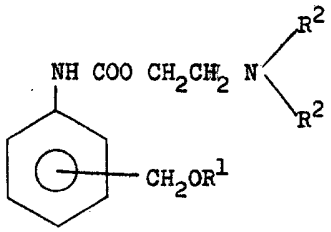
S použitím výše popsaných způsobů byly připraveny tyto nové estery a jejich hydrochloridy nebo šťavelany:

2-/1-pyrrolidinyl/ethylester kys. m- ethoxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 323/, t.t. 123 až 125 °C /aceton-ether/
2-/1-pyrrolidinyl/ethylester kys. m- propoxymetylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 333/, t.t. 123 až 131 °C /aceton-ether/
2-/1-pyrrolidinyl/ethylester kys. m-butoxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 343/, t.t. 125 až 127 °C /aceton-ether/
2-/1-pyrrolidinyl/ethylester kys m-pentyloxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 353/, t.t. 113 až 116 °C /aceton-ether/
2-/1-pyrrolidinyl/ethylester kys. m-hexyloxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 363/, t.t. 101 až 102 °C /aceton-ether/
2-piperidinoethylester kys. m-ethoxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 324/, t.t. 130 až 132 °C /aceton-ether/
2-piperidinoethylester kys. m-propoxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 334/, t.t. 134 až 136 °C /aceton-ether/
2-piperidinoethylester kys. m-butoxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 344/, t.t. 153 až 155 °C /aceton-ether/
2-piperidinoethylester kys. m-pentyloxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 354/, t.t. 141 až 143 °C /aceton-ether/
2-piperidinoethylester kys. m-hexyloxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 364/, t.t. 135 až 136 °C /aceton-ether/
2-/1-perhydroazepinyl/ethylester kys. m-ethoxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 325/, t.t. 131 až 133 °C /aceton-ether/
2-/1-perhydroazepinyl/ethylester kys. m-propoxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 335/, t.t. 136 až 138 °C /aceton-ether/
2-/1-perhydroazepinyl/ethylester kys. m-butoxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 345/, t.t. 145 až 148 °C /aceton-ether/
2-/1-perhydroazepinyl/ethylester kys. m-pentyloxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 355/, t.t. 138 až 141 °C /aceton-ether/
2-/1-perhydroazepinyl/ethylester kys. m-hexyloxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 365/, t.t. 130 až 133 °C /aceton-ether/

2-/1-pyrrolidinyl/ethylester kys. o-methoxymethylkarbanilové
šťavelan /AMK 123/, t.t. 113 až 114 °C /ethanol/
2-/1-pyrrolidinyl/ethylester kys. o-ethoxymethylkarbanilové
šťavelan /AMK 223/, t.t. 137 až 140 °C /ethylacetát-ether/
2-/1-pyrrolidinyl/ethylester kys. o-propoxymethylkarbanilové
šťavelan /AMK 323/, t.t. 142 až 143 °C /ethanol-ether/
2-/1-pyrrolidinyl/ethylester kys. o-butoxymethylkarbanilové
šťavelan /AMK 423/, t.t. 107 až 108 °C /ethylacetát/
2-/1-pyrrolidinyl/ethylester kys. o-pentyloxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 523/, t.t. 107 až 110 °C /ethylacetát/
2-/1-pyrrolidinyl/ethylester kys. o-hexyloxymethylkarbanilové
šťavelan /AMK 623/, t.t. 112 až 114 °C /aceton/
2-Piperidinoethylester kys. o- methoxymethylkarbanilové
šťavelan /AMK 124/, t.t. 135 až 137 °C /ethanol/
2-piperdinoethylester kys. o-ethoxymethylkarbanilové
šťavelan /AMK 224/, t.t. 166,5 °C /ethanol-ether/
2-piperidinoethylester kys. o-propoxymethylkarbanilové
šťavelan /AMK 324/, t.t. 162 až 163,5 °C /ethanol-ether/
2-piperidinoethylester kys. o-butoxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 424/, t.t. 140 až 142 °C /ethylacetát/
2-piperidinoethylester kys. o-pentyloxymethylkarbanilové
šťavelan /AMK 524/, t.t. 142 až 144 °C /ethylacetát/
2-piperidinoethylester kys. o-hexyloxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 624/, t.t. 112 až 114 °C /aceton-ether/
2-/1-perhydroazepinyl/ethylester kys. o-methoxymethylkarbanilové
Hydrochlorid /AMK 125/, t.t. 131 až 133 °C /aceton/
2-/1-perhydroazepinyl/ethylester kys. o-ethoxymethylkarbanilové
šťavelan /AMK 225/, t.t. 149 až 151 °C /ethanol/
2-/1-perhydroazepinyl/ethylester kys. o-propoxymethylkarbanilové
šťavelan /AMK 325/, t.t. 143 až 144,5 °C /ethanol-ether/
2-/1-perhydroazepinyl/ethylester kys. o-butoxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 425/, t.t. 108 až 109 °C /ethylacetát/
2-/1-perhydroazepinyl/ethylester kys. o-pentyloxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 525/, .t.t 112 až 116 °C /ethylacetát/
2-/1-perhydroazepinyl/ethylester kys. o-hexyloxymethylkarbanilové
hydrochlorid /AMK 625/, t.t. 89 až 91 °C /ethylacetát-ether/
2-diethylaminoethylester kyseliny o-hexyloxymethylkarbanilové
šťavelan /AMK 262/, t.t. 74 až 75 °C /ethylacetát-ether/
2-diethylaminoethylester kys. m-heptyloxymethylkarbanilové
šťavelan /AMK 732/, t.t. 65 až 68 °C /ethylcetát-ether/.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

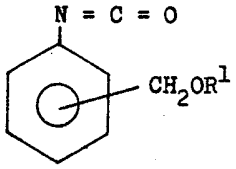
1. Bázické estery kyselin alkoxymethylkarbanilových obecného vzorce I



/I/,

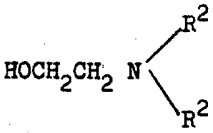
ve kterém R^1 značí alkyl s 1 až 7 atomy uhlíku, R^2 alkyly s 2 až 3 atomy uhlíku, které popřípadě spojeny mohou tvořit s atomem dusíku, na který jsou vázány, pěti až sedmičlenný nasycený heterocyklický kruh, jakož i jejich soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

2. Způsob výroby bázických esterů kyselin alkoxymethylkarbanilových podle bodu 1, obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 mají význam uvedený výše, a jejich solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



/II/,

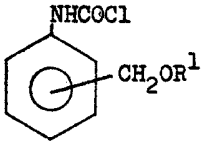
ve kterém R^1 značí totéž co ve vzorci I, s alkoholy obecného vzorce III



/III/,

ve kterém R^2 značí totéž co ve vzorci I, v prostředí netečného organického rozpouštědla nemísitelného s vodou, jako aromatického uhlovodíku, s výhodou benzenu nebo toluenu, při teplotách od 0 °C až k teplotě varu reakční směsi, načež se ester, získaný ve formě báze, převádí neutralizací anorganickou nebo organickou kyselinou v příslušnou sůl.

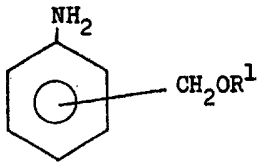
3. Způsob výroby bázických esterů kyselin alkoxymethylkarbanilových podle bodu 1, obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 mají význam uvedený výše, a jejich solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



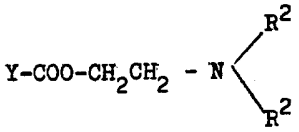
/IV/,

ve kterém R^1 značí totéž co ve vzorci I, s alkoholy obecného vzorce III, použitými ve formě alkoholátu alkalického kovu, s výhodou alkoholátu sodného, v prostředí netečného organického rozpouštědla nemísitelného s vodou, jako aromatického uhlovodíku, s výhodou benzenu nebo toluenu, při teplotách od 0 °C až k teplotě varu reakční směsi, načež se ester, získaný ve formě báze, převádí neutralizací anorganickou nebo organickou kyselinou v příslušnou sůl.

4. Způsob výroby bázických esterů kyselin alkoxymethylkarbanilových podle bodu 1, obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 mají význam uvedený výše, a jejich solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V



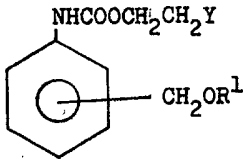
ve kterém R^1 značí totéž co ve vzorci I, se sloučeninou obecného vzorce VI



/VI/,

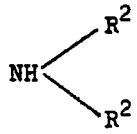
ve kterém R^2 značí totéž co ve vzorci I a Y atom halového prvku, s výhodou chloru, v prostředí netečného organického rozpouštědla nemísitelného s vodou, jako aromatického uhlovodíku, s výhodou benzenu nebo toluenu, při teplotách od 0 °C až k teplotě varu reakční směsi, načež se ester, získaný ve formě báze, převádí neutralizací anorganickou nebo organickou kyselinou v příslušnou sůl.

5. Způsob výroby bázických esterů kyselin alkoxymethylkarbanilových podle bodu 1, obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 mají význam uvedený výše, a jejich solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VII



/VII/,

ve kterém R^1 značí totéž co ve vzorci I a Y totéž co ve vzorci VI, se sloučeninou obecného vzorce VIII



/VIII/,

ve kterém R^2 značí totéž co ve vzorci I, v prostředí netečného organického rozpouštědla nemísitelného s vodou, jako aromatického uhlovodíku, s výhodou benzenu nebo toluenu, při teplotách od 0 °C až k teplotě varu reakční směsi, načež se ester, získaný ve formě báze, převádí neutralizací anorganickou nebo organickou kyselinou v příslušnou sůl.

6. Způsob výroby bázických esterů kyselin alkoxymethylkarbanilových podle bodu 1, obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 mají význam uvedený výše, a jejich solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V, ve kterém R^1 značí totéž co ve vzorci I, se sloučeninou obecného vzorce IX

/IX/,

ve kterém Y značí totéž co ve vzorci VI, v prostředí netečného organického rozpouštědla nemísitelného s vodou, jako aromatického uhlovodíku, s výhodou benzenu nebo toluenu, při teplotách od 0 °C až k teplotě varu reakční směsi, načež se produkt této reakce ve formě vodou promytého a vysušeného roztoku v použitém rozpouštědle nechá dále reagovat se sloučeninou obecného vzorce VIII, ve kterém R^2 značí totéž co ve vzorci I, načež se ester, získaný ve formě báze, převádí neutralizací anorganickou nebo organickou kyselinou v příslušnou sůl.