



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

231244

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 18 01 83
(21) (PV 330-83)

(51) Int. CL³

C 07 C 87/50
C 07 C 87/48

(40) Zveřejněno 13 01 84

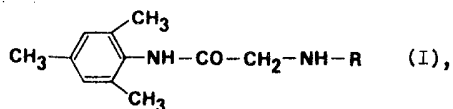
(45) Vydáno 15 06 86

(75)
Autor vynálezu

ŠLOUKA JAN doc. RNDr. CSc., HEJSEK MILOSLAV RNDr., OLOMOUC,
ŠAFÁŘÍK LUDEK RNDr. PhDr. CSc., PRAHA

(54) Aminoacetylmесidin, jeho N-alkylderiváty a způsob jejich přípravy

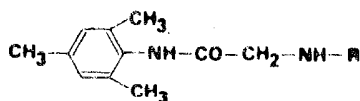
Předmětem vynálezu je aminoacetylmесidin
a jeho N-alkylderiváty obecného vzorce I,



kde R = H, CH₃, C₂H₅.
Sloučeniny obecného vzorce (I), kde
R=H, CH₃, C₂H₅ se připravují způsobem,
jehož podstata spočívá v tom, že se na
N-chloracetylmесidin působí amoniakem,
methyloaminem nebo ethyloaminem.

Uvedené látky obecného vzorce I jsou
zajímavé z farmakologického hlediska,
vzhledem k jejich antiarytmické účinnosti.

Vynález se týká N-/aminoacetyl/-mesidinu obecného vzorce I



(I),

kde R = H, CH₃, C₂H₅.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou pravděpodobně metabolity široce používaného anestetika mesokainu. Zajímavé mohou být i z hlediska antiarytmické účinnosti vzhledem k tomu, že analogické deriváty odvozené od lidokainu tuto účinnost mají.

Z látek uvedeného typu byla doposud připravena pouze sloučenina obecného vzorce I, kde R = H ve formě hydrochloridu, a to Gabrielovou syntézou z chloracetylmesidinu. Nevýhodou Gabrielovy syntézy je, že je dvoustupňová, nejdříve je nutno připravit reakcí chlorderivátu s ftalimidhalem ftalimidoderivát, který je nutno štěpit hydrazinolyticky.

Způsob výroby monoalkylderivátů N-/aminoacetyl/-mesidinu obecného vzorce I podle vynálezu spočívá v tom, že se na N-chloracetylmesidin působí amoniakem, metylaminem nebo etylaminem.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I je popsán v následujících příkladech.

P ř í k l a d 1

N-Aminoacetylmesidin /R = H/

V 350 ml ethanolu bylo za mírného zahřátí rozpuštěno 6,00 g /28,34 mmol/ chloracetylmesidinu, k roztoku bylo přidáno 230 ml /3,16l mol/ 26% vodného roztoku amoniaku a reakční směs byla ponechána 18 dní při laboratorní teplotě v uzavřené baňce za občasného protřepávání. Pak byla reakční směs destilací zbavena těkavých součástí, k odparu /6,43 g/ byl přidán roztok 200 ml vody a 5,0 ml 37% HCl a za mírného zahřátí mícháno do vzniku roztoku. Ten byl po předchozím přidání malého množství aktivního uhlí přefiltrován, vytřepán 4 x 50 ml chloroformu, zalkalisován 5% vodným roztokem NaOH a vytřepán 6 x 50 ml chloroformu. Chloroformový extrakt byl vysušen nad Na₂SO₄ a odpařen k suchu. Odparek /5,01 g = 91,95 %/ byl rekrystalován z 60 ml horké vody za vzniku 4,02 g bezbarvých krystalků monohydrátu, t.t. 104 až 105 °C. Zahuštěním matečného roztoku bylo získáno ještě 1,03 g těžké látky. Celkový výtěžek monohydrátu činí tedy 5,05 g /85,77 %/.

Pro C₁₁H₁₆N₂O · H₂O = C₁₁H₁₈N₂O₂ /210,27/

vypočteno: 62,83 % C, 8,63 % H, 13,32 % N;

nalezeno: 62,71 % C, 8,48 % H, 13,42 % N.

V IČ spektru jsou patrné pásy při 3 410 cm⁻¹ /H₂O/, 3 265 cm⁻¹ /NH/, 1 670 cm⁻¹ /CO-NH/ a 1 645 cm⁻¹ /NH₂/.

¹H-NMR spektrum v CDCl₃, delta /ppm/ /přičazení/: 7,12 /NH-CO/, 6,7 /aromat. CH/, 3,42 /CH₂/, 2,2 /4-CH₃/, 2,15 /2-CH₃, 6-CH₃/, 1,68 /NH₂ · H₂O/.

Zaváděním suchého chlorovodíku do chloroformového roztoku Ia byl v teoretickém výtěžku získán hydrochlorid /Ia HCl/, t.t. 305 °C.

Pro C₁₁H₁₇N₂OCl /228,72/ vypočteno: 57,76 % C, 7,49 % H, 12,25 % N;

nalezeno: 57,46 % C, 7,46 % H, 12,05 % N.

IČ spektrum /KBr/: 3 260 cm^{-1} /NH/, 1 670 cm^{-1} /CO-NH/

^1H -NMR spektrum /v D_2O /, DSSNa jako vnitřní standard, delta /ppm/ přiřazení: 7,9 /arom. CH/, 4,05 /CH₂/, 2,2 /4-CH₃/, 2,14 /2-CH₃/, 6-CH₃/.

P ř í k l a d 2

N-Ethylaminoacetyl-mesidin /R = C_2H_5 /

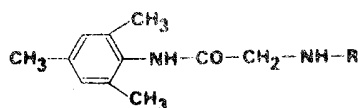
K roztoku 6,30 g /29,76 mmol/ chloracetylmесidinu v 300 ml etanolu bylo přidáno 145 ml 56% vodného roztoku ethylaminu a reakční směs byla ponechána 20 dní při laboratorní teplotě v uzavřené baňce za občasného protřepávání. Pak byl vodně ethanolický roztok ethylaminu oddestilován, odparek byl rozpuštěn ve směsi 500 ml vody a 5,0 ml 37% HCl při 50 až 60 °C a po přidání malého množství aktivního uhlí byl roztok přefiltrován. Po ochlazení byl vytřepán 4 x 50 ml chloroformu, zalkalisován 5% vodným roztokem NaOH a vytřepán 6 x 50 ml chloroformu. Spojené chloroformové extrakty byly vysušeny nad Na_2SO_4 a nasyceny suchým chlorovodíkem. Vyloučená bezbarvá krystalická látka byla odsáta, promyta chloroformem a vysušena při 120 °C. Výťažek činí 7,34 g /91,10 %, t.t. 313 až 314 °C (v zatavené kapiláře). Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OCl}$ /256,78/ vypočteno: 60,81 % C, 8,24 % H, 10,91 % N, nalezeno: 60,86 % C, 8,33 % H, 11,05 % N.
IČ spektrum /KBr/: 3 270 cm^{-1} /NH/, 1 670 cm^{-1} /CO/.

P ř í k l a d 3

N-methylaminoacetylmесidin /R = CH_3 / byl připraven zcela analogicky za použití 30% vodného roztoku methylaminu. Po rekrystalizaci z vody tvoří N-methylaminoacetylmесidin monohydrát, který již za laboratorní teploty rychle ztrácí krystalovou vodu a bezvodá sloučenina taje při 71 °C.

P Ř E D M Ě T V Ý N Ā L E Z U

1. Aminoacetylmесidin a jeho N-alkylderiváty obecného vzorce I,



/I/,

kde R = H, CH_3 , C_2H_5 .

2. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na N-chloracetylmесidin působí amoniakem, methylaminem nebo ethylaminem.