

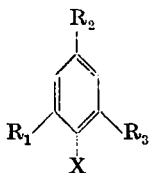
1652. Aleš Sekera und Čeněk Vrba
Studien über Lokalanästhetika XVII*)

Carbamat-Analoga des Xylocains und Mesokains

Mitteilung aus dem Institut für pharmazeutische Chemie der Masaryk-Universität und aus dem pharmakologischen Institut der Fakultät für Veterinärmedizin, Brno, Tschechoslowakei

(Eingegangen am 1. November 1957)

In einer der vorangehenden Mitteilungen¹⁾ beschrieben wir einige Diäthylamino-äthylester der am Kern durch Methylgruppen substituierten Carbanilsäure. An diese Arbeit anknüpfend beschlossen wir, analoge Ester der 2,6-Dimethylcarbanilsäure (S 170; $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$) und 2,4,6-Trimethylcarbanilsäure (S 190; $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$) herzustellen, die strukturell den Lokalanästhetika der Anilid-Reihe — dem Xylocain (ω -Diäthyl-aminoacet-2,6-xylylid) und dem Mesokain (ω -Diäthylaminoacet-2,4,6-mesidid) nahestehen. Zur Synthese dieser Stoffe



I, $X = -\text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

II, $X = -\text{NCO}$

führte uns vor allem das Bestreben, durch Methylierung der o-Stellung des Benzolkernes der Carbanilsäure die Stabilität der Carbamatbindung zu erhöhen und dadurch eine höhere lokalanästhetische Wirksamkeit (Verlangsamen des Metabolismus) und eine bessere lokale Verträglichkeit (Verzögerung der Freigabe des gewebsreizenden aromatischen Amines) zu erzielen. Außerdem benötigen wir diese Präparate auch für unsere beabsichtigten Studien über die Beziehungen zwischen lokalanästhetischer Wirksamkeit und physikalisch-chemischen Eigenschaften, besonders der Stabilität. Nach Beendigung dieser Arbeit fanden wir in der Patentliteratur eine Erwähnung^{2) 3)} über die Herstellung beider von uns untersuchten Ester, allerdings ohne Angabe ihrer Wirksamkeit.

Zur Synthese benutzten wir die bekannte Reaktion^{1) 4)} des Diäthylaminoäthanol mit den entsprechenden aromatischen Isocyanaten (II), welche aus den betreffenden Aminen durch Phosgeneinwirkung hergestellt wurden. Die Endprodukte wurden in Form gut kristalliner, in Wasser löslicher Hydrochloride isoliert.

Von allen Präparaten wurde die Wirksamkeit bei Oberflächen- und Infiltrationsanästhesie, die Toxizität und lokale Verträglichkeit festgestellt. Um die Be-

*) XVI. Mitteilung: Arch. intern. pharmacodyn. — Im Druck.

¹⁾ A. Sekera, J. Hrubý, Č. Vrba, J. Lebeda, Českoslov. farm. 1, 12 (1952).

²⁾ Austrian pat. 178 904 — 178 907 (1954), zit. Chem. Zbl. 1954, 9579; Brit. pat. 717 211 bis 217 214 (1954), zit. Chem. Abstr. 49, 15967 (1955).

³⁾ Brit. pat. 734 745 (1953), zit. Chem. Zentr. 1955, 11253; Swed. pat. 149 650 (1955), zit. Chem. Abstr. 50, 7130 (1956).

⁴⁾ A. Sekera, A. Borovanský, I. Jakubec, K. Palát, Č. Vrba, Českoslov. farm. 5, 388 (1956).

deutung der Lage und Anzahl der Methylsubstituenten des Benzolkernes der Carbanilsäure für die Wirksamkeit ihrer basischen Ester besser erkennen zu können, wurden zugleich mit den Substanzen S 170 und S 190 auch S 11, S 31, S 33 und S 34 (Strukturformeln siehe Tabelle 2) pharmakologisch geprüft. Diese Präparate wurden bereits früher hergestellt¹⁾ und nach anderer Methode pharmakologisch geprüft¹⁾⁵⁾. Aus demselben Grund wurden gleichzeitig auch Xyllocain und Mesokain pharmakologisch untersucht.

Die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfungen (Tabelle 2) haben unsere Arbeitshypothese bestätigt, daß nämlich mit der Erhöhung der Stabilität der Carbamatbindung eine Steigerung der lokalanästhetischen Wirksamkeit parallel läuft. Dies geht aus den zunehmenden Werten der relativen Wirksamkeit der Präparate $S\ 11 < S\ 31 < S\ 170$ und $S\ 33 < S\ 34 < S\ 190$ hervor. Über den Zusammenhang der chemischen Stabilität und lokalanästhetischen Wirksamkeit dieser Präparate haben wir andernorts referiert⁶⁾. In diesem, auch um andere physikalisch-chemische Eigenschaften erweiterten Studium, fahren wir fort.

Auch Prüfungen der örtlichen Verträglichkeit an der Kaninchenhornhaut haben gezeigt, daß die stabilen o,o'-dimethylierten Derivate S 170 und S 190 weit besser vertragen werden als das nicht substituierte S 11 und o-Tolylderivat S 31. Eine Monosubstitution in der o-Stellung hat keinen Unterschied in der Verträglichkeit zur Folge gehabt, wie aus dem Vergleich der Präparate S 11 und S 31 bzw. S 33 und S 34 hervorgeht. Interessant ist, daß bei den Prüfungen der örtlichen Verträglichkeit in subcutis ein Einfluß der o-Methylierung nicht zum Ausdruck kam.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden auf dem Koflerschen Block bestimmt. Die zur Analyse bestimmten Substanzen wurden 24 Stunden über P_2O_5 in Vakuum einer Ölkapselpumpe getrocknet.

Mesidin

Dieses wurde durch katalytische Hydrierung an Raney-Nickel (Anfangsdruck 30 at) aus Nitromesitylen hergestellt, welches nach *Powel* und *Johnson*⁷⁾ durch Nitrierung von Mesitylen⁸⁾ gewonnen wurde.

Aromatische Isocyanate (II)

Sie wurden durch Erhitzen der entsprechenden aromatischen Amine mit einem Überschuß von $COCl_2$ in wasserfreiem Toluol nach der bereits angewandten Methode¹⁾ hergestellt. Ausbeuten, Konstanten und Analysen der dargestellten Substanzen sind in Tabelle 1 angeführt.

Diäthylaminoäthylester der methylierten Carbanilsäuren (S 170, S 190)

Sie wurden durch einstündiges Kochen des Diäthylaminoäthanol mit der äquivalenten Menge des entsprechenden aromatischen Isocyanats in wasserfreiem Benzol nach der

⁵⁾ Č. Vrba, J. Lebduška, A. Sekera, Českoslov. farm. 1, 554 (1952).

⁶⁾ A. Sekera, J. Sova, Č. Vrba, Experientia 11, 275 (1955).

⁷⁾ G. Powell, F. R. Johnson in Organic Syntheses, Coll. Vol. I, S. 449, Wiley, New York 1946.

⁸⁾ R. Adams, R. W. Hufferd in Organic Syntheses, Coll. Vol. I, S. 341, Wiley, New York 1946.

bereits früher beschriebenen Methode⁴⁾ hergestellt. Die Hydrochloride wurden in wasserfreiem Äther erhalten und aus Äthanol und Äther umkristallisiert. Ausbeuten, Konstanten und Analysen der hergestellten Präparate sind in Tabelle 1 angegeben.

Pharmakologische Auswertung

Die Wirksamkeit der Präparate wurde bei Oberflächen- (Kaninchenhornhaut, Standard Cocain m/100) und Infiltrationsanästhesie (Meerschweinchen intradermal, Standard Procain m/50) durch Ermittlung und Vergleich gleichwirksamer molarer Konzentrationen der geprüften Substanzen mit konstanten Konzentrationen der Standarde festgestellt¹⁰⁾.

Die Toxizität wurde nach Kärber¹¹⁾ durch Bestimmung der LD 50 an weißen Mäusen des H-Stammes nach subcutaner Verabreichung ermittelt. Bei einigen Präparaten wurde die Toxizität auch nach intravenöser Verabreichung studiert¹²⁾.

Die örtliche Verträglichkeit wurde an Kaninchen bei Applikation einerseits in den Bindehautsack, andererseits in die Ohrmuschelwurzel studiert. Es wurden minimale, an der Reizschwelle liegenden Konzentrationen aufgesucht und die örtliche Verträglichkeit der klinisch wahrscheinlich anwendbaren Konzentrationen geprüft. Bei der Applikation ins Auge wurde zugleich die Dauer der Totalanästhesie verfolgt. Jede Konzentration wurde an drei Tieren studiert.

Tabelle 1

Ausbeuten, Konstanten und Analysen der bereiteten Substanzen

Substanz (Struktur)	Sdp. ^o /mm	Smp.	Berechnet gefunden	
			N%	Cl%
2, 6-Xylylisocyanat (II, R = H)	91/13	—	9,52 9,35	
2, 4, 6-Mesitylisocyanat (II, R = CH ₃)	91/1,5 ^{a)}	48	8,63 8,56	
S 170 (I, R = H)		165—6 ^{b)}	9,31 9,20	11,79 11,61
S 190 (I, R = CH ₃)		135,5 ^{c)}	8,90 8,77	11,26 11,31

^{a)} Siefken⁹⁾ gibt Sdp. 96—97°/11 mm.

^{b)} Die Patenlileratur²⁾ gibt Schmp. 161—162°.

^{c)} Die Patenlileratur²⁾ gibt Schmp. 147—148°.

Zusammenfassung

Es wurden Diäthylaminoäthylester der 2,6-Dimethyl- und 2,4,6-Trimethylcarbanilsäure hergestellt, als Carbamat-Analoga des Xylocains und Mesokain. Die Wirksamkeit bei Oberflächen- und Infiltrationsanästhesie, Toxizität und örtliche Verträglichkeit dieser Stoffe wurde mit ihren Anilidvorlagen verglichen.

⁹⁾ W. Siefken, Liebigs Ann. Chem. 562, 75 (1949).

¹⁰⁾ Č. Vrba, A. Sekera, Arch. int. Pharmacodynam., im Druck.

¹¹⁾ G. Kärber in J. H. Burn, Biologische Auswertungsmethoden, S. 29, Berlin 1937.

¹²⁾ J. T. Lüchfield, F. W. Wilcoxon, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 95, 99 (1948).

Tabelle 2
Ergebnisse pharmakologischer Prüfungen

Präp. Nr.	Struktur I			Relative Wirksamkeit bei		LD 50 mg/kg	Lokalverträglichkeit Konzentration %		
	R ₁	R ₂	R ₃	Oberflächen- anästhesie	Infiltrations- anästhesie		Klinisch wahrscheinlich anwendbar	subeut.	Reizschwelle
S 11	H	H	H	0,1	1,2	375	< 1,5 reizt	< 3 reizt	1,5(13 ± 5) 2
S 31	CH ₃	H	H	0,54	1	(770)	< 1,5 reizt	< 3 reizt	1,5(28 ± 6) 2
S 33	H	CH ₃	H	0,03	1,1	97	< 0,1 reizt	< 0,1 reizt	0,1(6 ± 4) 0,1
S 34	CH ₃	CH ₃	H	0,2	1,3	510	< 0,1 reizt	< 0,1 reizt	0,1(6 ± 4) 0,1
S 170	CH ₃	H	CH ₃	1	2,1	180	5	< 0,2 reizt	5(53 ± 6) 2
S 190	CH ₃	CH ₃	CH ₃	0,7	2	330	< 4 reizt	2	4(27 ± 3) 2
Xylocain				0,24	1,4	365	< 10 reizt	1,8	10(28 ± 7) 1,8
Mesokain				1	2,5	350	< 5 reizt	1,7	5(30 ± 3) 1,7
Cocain				1	3,6	152	5(41 ± 8)	0,1—1	10(66 ± 12) 1—2
Procain				0,15	1	630	10 (31 ± 2)	1—4	15(48 ± 14) 4