



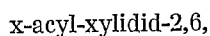
Ans. den 15/, 1943, nr 4974/1943.

AKTIEBOLAGET ASTRA, APOTEKARNES KEMISKA FABRIKER,
SÖDERTÄLJE.

Förfaringssätt för framställning av lokalbedövningsmedel.

Uppfinnare: N. M. Löfgren och B. J. Lundqvist.

Det har visat sig, att föreningar med den generella formeln



vari x betecknar en primär eller sekundär aminorest — särskilt sådana, där aminoresten x utgör en alkylamino, dialkylamino, allylamino, cyklohexylamino- eller piperidinrest — samt salter av dessa föreningar utgöra värdefulla lokalanestetika, vilka hava en relativt låg toxicitet i förhållande till verkningsgraden. De ha vidare en mycket snabb verkan och kunna användas utan tillsats av vasokonstringens. De äro i form av sina salter obegränsat hållbara i lösning och giva med adrenalin mycket hållbara lösningar.

Förfaringssättet enligt uppfinningen för framställning av dessa nya föreningar består i huvudsak däri, att man bringar två föreningar av de allmänna formlerna. A·y (II) och z·X (III), vari A betecknar en 2,6-dimetylbenzolrest, och X betecknar en primär eller sekundär aminorest, samt y och z beteckna substituenten, vilka tillsammans kunna bilda en acylamidobrygga mellan A och X, att reagera med varandra så, att därigenom bildas en aminoacylxylidid-2,6, vilken därefter eventuellt överföres i ett salt. Man kan härvid lämpligen förfara så, att man överför 2,6-dimetylanilin eller derivat därav i halogenacylxylidid, som därefter behandlas med en primär eller sekundär amin.

För överföring av 2,6-dimetyl-anilin eller dess derivat i halogenacylxylidid kan man använda halogen-acylhalogenider, såsom kloracetylchlorid, α -brom-propionylbromid o. s. v. Omsättningen kan företagas i närvaro av ett lösningsmedel, t. ex. isättika, aceton, dioxan, eter, kloroform, bensol o. s. v., i närvaro eller frånvaro av vatten. Omsättningen kan även ske med en monohalogenkarbonsyra i närvaro eller frånvaro av tionylchlorid, fosforpentoxid eller fosforhalogenider, t. ex. fosforpentaklorid, fosfortriklorid eller fosforoxiklorid. Vid användning av derivat av 2,6-dimetyl-anilin som utgångsmaterial kan överföringen i halogen-acylxylididen åstadkommas med en halogenacylamid, t. ex. kloracetamid. Den erhållna halogenacylxylididen kan många

gånger direkt användas för vidare bearbetning men kan, om så erfordras, omkristalliseras ur isättika, ligroin, xylol eller alkohol.

Halogenacylxylididerna behandlas sedan med en primär eller sekundär amin, t. ex. alkylaminer, såsom dietylamin, metylamin, butylamin, vidare piperidin, cyklohexylamin, lämpligen i ett vattenfritt organiskt lösningsmedel, t. ex. bensol.

Lämpligen användas de framställda föreningarna i form av sina salter av organiska eller oorganiska syror, t. ex. citronsyra eller saltsyra. Speciellt lämpliga äro hydrokloriderna.

Exempel 1. Framställning av N-dietylaminoacetylxylidid-2,6.

En mol vic. m-xylidin löses i 800 ml isättika. Blandningen nedkyles till 10° C, varefter på en gång 1,1 mol kloracetylchlorid tillsättes. Blandningen omröres kraftigt under några ögonblick, varefter på en gång 1 000 ml halvmättad natriumacetatlösning (eller annan buffrande eller alkaliserande substans) tillsättes. Reaktionsblandningen skakas under 1/2 timme. Den bildade fällningen avfiltreras, tvättas med vatten och torkas. Produkten är tillräckligt ren för vidare bearbetning. Utbytet uppgår till 70—80 % av det teoretiska.

En mol av den erhållna klorättiksyra-xylididen och 2,5—3 mol dietylamin löses i 1 000 ml torr bensol. Blandningen kokas under återflöde 4—5 timmar. Den avskilda dietylaminhydrokloriden avfiltreras. Bensollösningen utskakas 2 gånger med 3-n saltsyra, första gången med 800 ml, andra gången med 400 ml. De förenade syraextrakten försättas med cirka 30 %-ig natronlut tills fällningen ej förmeras. Fällningen, som stundom är en olja, upptages i eter. Eterlösningen torkas med pottaska, varefter etern avdrives. Den kvarvarande oljan renas genom vakuumdestillation. Vid destillationen går så gott som hela substansmängden över inom 1—2° temperaturintervall. Utbytet är nära det teoretiska.

Exempel 2. Framställning av N-dietylamino-propionyl-xylidid-2,6.

En mol vic. m-xylidin löses i 5-faldiga volymen vattenlösligt organiskt lösningsmedel (aceton, dioxan etc.). Lösningen nedkyles till 10° C och

1,2 mol β -klor-propionylklorid tillsättes. Därefter tillsättes såsom i exempel 1 natriumacetatlösning eller annan buffrande eller alkaliserande substans och förfäres sedan vidare på samma sätt som i exempel 1. Den erhållna β -klorpropionsyraxylididen behandlas i huvudsak enligt exempel 1. I stället för β -klor-propionylklorid kan man även använda α -brom-propionylbromid. Utbytet är 70 å 80 % av det teoretiska.

Exempel 3. Framställning av N-dietylaminocetylxylylidid-2,6.

Till 2 mol vic. m-xylydin lösta i 600 ml torr eter, kloroform, bensol eller annat organiskt lösningsmedel sättes försiktigt under kylning 1 mol kloracetylklorid, löst i dubbla volymen organiskt lösningsmedel enligt ovan. Den bildade fällningen av xylydiniumsalt avfiltreras, varefter lösningsmedlet avdrives. Den erhållna klorättiksyraxylylididen är tillräckligt ren för vidare bearbetning och behandlas sedan enligt exempel 1. Utbytet är nära det teoretiska.

Exempel 4. Framställning av N-dietylaminocetylxylylidid-2,6.

En mol vic. m-xylydin blandas med 1,5 mol klorättiksyra. Under stark värmeutveckling bildas en gul kristallgröt. Massan värmes på oljebad vid 130° C i tre timmar. Reaktionsprodukten urkokas med vatten, försatt med något ättiksyra och djurkol. Ur den filtrerade lösningen utkristalliserar vid avkylning en i fina flockar kristalliserande substans, som kan omkristalliseras ur isättika, ligroin, xylyl eller alkohol. Utbytet uppgår till 50—60 %. Vidarebehandlingen av klorättiksyraxylylididen sker enligt exempel 1.

Exempel 5. Framställning av N-dietylaminocetylxylylidid-2,6.

En mol vic. m-xylydin blandas med 1,5 mol klorättiksyra. Under stark värmeutveckling bildas en gul kristallgröt. Massan blandas med $\frac{1}{4}$ mol fosforpentoxid och upphettas på vattenbad 15 minuter. Reaktionsprodukten urkokas med vatten, försatt med något ättiksyra och djurkol. Ur den filtrerade lösningen utkristalliserar vid avskvalning en i fina flockar kristalliserande substans, som kan omkristalliseras ur isättika, ligroin, xylyl eller alkohol. Utbytet utgör 60—70 %. Vidarebehandlingen av klorättiksyraxylylididen sker enligt exempel 1.

Exempel 6. Framställning av N-dietylaminocetylxylylidid-2,6.

I ett kärl försett med omrörare och återflöds-kylare sammansmältes vid 100—110° C 1,5 mol vic. m-xylydinhydroklorid och 2,1 mol klorättiksyra, varefter man så småningom tillsätter 0,74 mol fosfortriklorid (eller ekvivalenta mängder fosforpentaklorid, fosforoxiklorid eller tionylklorid). Reaktionen fortlöper under kraftig klorväteutveckling och är avslutad, då gasutvecklingen avstannar och massan hörjar stelna. Man upphettar nu en kort stund till 150—160° C, låter kallna och nedför reaktionsprodukten i vatten. Den avskilda produkten avfiltreras, tvättas med vatten och torkas. Substansen kan omkristalliseras ur isättika, xylyl, ligroin eller alkohol. Utby-

tet uppgår till 70 % av det teoretiska. Vidarebehandlingen av klorättiksyraxylylididen sker enligt exempel 1.

Exempel 7. Framställning av N-dietylaminocetylxylylidid-2,6.

En mol vic. m-xylydinhydroklorid blandas med en mol kloreacetamid samt upphettas långsamt på oljebad till 120—130° C. Blandningen smälter till en början men stelnar åter av avskild salmiak. Upphettningen fortsättes i en timme. Reaktionsmassan urtvättas med vatten. Ur den filtrerade lösningen kristalliserar vid avskvalnandet en i fina flockar kristalliserande substans, som kan omkristalliseras ur isättika, ligroin, xylyl eller alkohol. Utbytet uppgår till 70 % av det teoretiska. Vidarebehandlingen av klorättiksyraxylylididen sker enligt exempel 1.

Exempel 8. Framställning av α -piperidinopropionyl-xylylidid-2,6.

I 1 000 ml torr bensol eller annat vattenfritt organiskt lösningsmedel lösas en mol α -brompropionyl-xylylidid-2,6 (framställd i analogi med något av föregående exempel) och 2—2,5 mol piperidin. Blandningen kokas under återflöde 4—5 timmar. Den avskilda piperidinhydrokloriden avfiltreras. I övrigt förfäres enligt exempel 1. Den erhållna råprodukten kan dock här lämpligen renas genom omkristallisation ur exempelvis petroleter i stället för genom vakuumdestillation enligt exempel 1.

Exempel 9. Framställning av N-cyklohexylaminocetylxylylidid-2,6.

I 1 000 ml torr bensol eller annat vattenfritt organiskt lösningsmedel lösas en mol klorättiksyraxylylidid-2,6, framställd enligt något av exemplen 1, 3, 4, 5, 6 eller 7, och 2,5—3 mol aminocyklohexan. Blandningen kokas under återflöde 4—5 timmar. Den avskilda aminocyklohexanhydrokloriden avfiltreras. Behandlingen i övrigt sker enligt exempel 1. Substansen kan renas genom omkristallisering ur petroleumeter.

Förutom de enligt ovanstående exempel framställda föreningarna äro även N-butylaminoättiksyraxylylidid-2,6, piperidinoättiksyraxylylidid-2,6, α -(N-dietylaminopropionsyraxylidid-2,6, β -(N-dietylaminopropionsyraxylidid) mycket goda lokal-anestetika.

Patentanspråk:

1. Förfaringssätt för framställning av lokalbedövningsmedel, kännetecknat därav, att man bringar två föreningar av de allmänna formlerna A·y (II) och z·X (III), vari A betecknar en 2,6-dimetylbensolest, och X betecknar en primär eller sekundär aminorest, samt y och z beteckna substituent, vilka tillsammans kunna bilda en acylamidobrygga mellan A och X, att reagera med varandra så, att därigenom bildas en aminoacylxylylidid-2,6, vilken därefter eventuellt överföres i ett salt.

2. Modifikation av förfaringssättet enligt patentanspråket 1, kännetecknat därav, att 2,6-dimetylanilin eller derivat därav genom behand-

ling med en förening, som innehåller en reaktionsbenägen halogenacylgrupp, överföres i halogenacylylidid, som därefter behandlas med en primär eller sekundär amin.

3. Förfaringssätt enligt patentanspråket 2, kändetecknat därav, att överförandet av 2,6-dimetylanilinen i halogenacylylidid sker genom behandling av den förra i lämpligt lösningsmedel med en halogenacylhalogenid.

4. Förfaringssätt enligt patentanspråket 2, kändetecknat därav, att överförandet av 2,6-dime-

tylanilinen i halogenacylylidid sker genom behandling av den förra med en halogenkarbonsyra.

5. Förfaringssätt enligt patentanspråket 4, kändetecknat därav, att halogenacylylididen framställs genom reaktion mellan 2,6-dimetylaniliniumhalogenid och halogenkarbonsyra.

6. Förfaringssätt enligt patentanspråket 2, kändetecknat därav, att framställningen av halogenacylylididen sker genom reaktion mellan en 2,6-dimetylaniliniumhalogenid och en halogenacylamid.