



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 12.06.74 (P. 171847)

Pierwszeństwo: 12.06.73 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

MKP C07c 103/50

Int. Cl.²
C07C 103/50

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Astra Pharmaceutical Products Inc., Worcester
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowego 2-[N-(n-butylo)-III.rz.butylo-
-amino]-acet-2', 6'-ksylidynu i jego farmaceutycznie
dopuszczalnych soli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego 2-[N-(n-butylo)-III.rz.butylo-amino]-acet-2', 6'-ksylidynu i jego farmaceutycznie dopuszczalnych soli, który posiada miejscowe działanie znieczulające.

W handlu dostępne są dwa acetksylidyny o miejscowym działaniu znieczulającym. Jednym z nich jest 2,6-dwumetyloanilid kwasu N-n-butylopipekolinowego znany pod nazwą bupiwakainy oraz pod nazwą handlową „Marcaine”. Związek ten posiada wzór 4. Drugim jest 2,6-dwumetyloanilid kwasu N,N-dwuetyloaminooctowego o wzorze 5, znany pod nazwą lidokainy lub pod nazwą handlową „Xylocaine”.

Jakkolwiek bupiwakaina lub „Marcaine” charakteryzuje się długotrwałym działaniem miejscowym, to jednak wywołuje podrażnienia tkanek częściej niż lidokaina. Z kolei lidokaina lub „Xylocaine” nie wywołuje podrażnienia tkanek, ale nie daje także długotrwałego działania znieczulającego.

W handlu spotyka się także inne środki do stosowania w celu miejscowego znieczulenia takie jak: 2-metyloanilid kwasu α -propyloaminopropionowego zwany prilokainą o nazwie handlowej „Citanest”, 2,6-dwumetyloanilid kwasu α -pirolidynooctowego zwany pirokainą o nazwach handlowych „Endocaine” i „Dynocaine” oraz 2,6-dwumetyloanilid kwasu N-metylopipekolinowego zwany mepiwakainą o nazwie handlowej „Carbocaine”. Je-

2

dnak wymienione środki do miejscowego znieczulania wykazują jedynie krótkotrwałe działanie.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego związku charakteryzującego się niezwykle długotrwałym miejscowym działaniem znieczulającym lub wysoką aktywnością znieczulania miejscowego, jak również zadawalająco niskim działaniem drażniącym w stosunku do tkanek oraz zadawalająco niską toksycznością ostrą.

Tym nowym związkiem, wykazującym miejscowe działanie znieczulające jest 2,6-dwumetyloanilid kwasu N-n-butylo-N-III.rz.butylo-aminooctowego o wzorze 1 ewentualnie w postaci soli dopuszczonych do stosowania w farmacji. Związek o wzorze 1 jak też jego sole stosuje się jako środek o długotrwałym miejscowym działaniu znieczulającym lub też jako aktywny składnik kompozycji do miejscowego znieczulania.

Związek o wzorze 1 wykazuje szczególnie korzystne właściwości w połączeniu z biotoksynami, takimi jak tetrodotoksyna, dezoksytetrodotoksyna i saksytoksyna, przy czym kombinacje takie charakteryzują się bardzo długotrwałym miejscowym działaniem znieczulającym.

Związek o wzorze 1 ewentualnie w postaci soli dopuszczonych do stosowania w farmacji wytwarza się następującym sposobem: związek o wzorze 2, w którym X oznacza atom chlorowca, takiego jak chlor, brom lub jod, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3 i ewentualnie wy-

tworzony związek o wzorze 1 przekształca się w farmaceutycznie dopuszczalną sól.

Reakcja przebiega korzystnie w obecności jodku sodu lub potasu lub odpowiedniego czwartorzędowego jodku amoniowego.

Związek o wzorze 1 wytwarzany sposobem według wynalazku jest użyteczny jako środek do miejscowego znieczulania zwykłymi metodami w zwykle stosowanych dawkach. Zazwyczaj stosuje się go w postaci roztworów soli dopuszczonych do stosowania w farmacji, takich jak chlorowodorki, winiany lub cytryniany. Związek o wzorze 1 można stosować w połączeniu z biotoksynami, takimi jak tetrodotoksyna lub saksytoksyna uzyskując kompozycje o długotrwałym miejscowym działaniu znieczulającym.

Wyniki badań biologicznych podano w tablicach. Stosowano następujące oznaczenia: A oznacza 2,6-dwumetyloanilid kwasu N-n-butylu-N-III-rz.-butyloaminooctowego, Tetrodotoxin = TTX, Saxitoxin = STS.

W tablicy I przedstawiono dane uzyskane w czasie blokowania nerwu kulszowego szczurów przez związek A podany w stężeniu 0,25—1,0% waga/objętość, za pomocą testów podanych przez A. P. Truanta w Arch. Int. Pharmacodyn. 115, 483-497 (1958). Uzyskiwano dobrą częstotliwość i czas trwania działania preparatu.

Tablica I

Blokowanie nerwu kulszowego szczurów
Związek o wzorze 1 Epinefryna 1:100000

	Stężenie w procentach	Częstotliwość	Czas trwania (minuty) Wartość średnia ± standardowe odchylenie
5			
10	0,25	9/10	174 ±26
	0,5	10/10	200 ±18
	1,0	10/10	237
15			

Określono także toksyczność związku o wzorze 1 w stosunku do myszy, szczurów i świnek morskich. LD₅₀ dla myszy po podaniu dootrzewnowo wynosi 284 (218-531) mg/kg. Dla szczurów po podaniu podskórnie wynosi 1068 (813-1507) mg/kg. Dla świnek morskich stwierdzono, że po podaniu podskórnie dawki mg/kg wszystkie zwierzęta przeżywały.

Związek wytworzony sposobem według wynalazku jest także stosowany w kombinacjach ze znanymi biotoksynami, takimi jak tetrodotoksyna i saksytoksyna.

Tablica II

Działanie blokujące związku o wzorze 1 w obecności tetrodotoksyny (TTX) na wyizolowany, nienaruszony nerw kulszowy żaby przy wartości pH = 5,6

Lek	Stężenie	Procentowe ograniczenie potencjalnej akcji nerwu	Ilość doświadczeń
A	0,625 milimoli	22 (10—38)	16
TTX	3, 10 ⁻⁷ moli	15 (8—)	17
A+TTX	3, 10 ⁻⁷ moli	94 (80—100)	17

Skuteczność stosowania związku o wzorze 1 w kompozycji z biotoksynami na przykład z tetrodotoksyną (TTX) badano także na nerwach kulszowych żaby. Próby przeprowadzono przy wartości pH = 5,6 sposobem przedstawionym poniżej. W przypadku stosowania związku o wzorze 1 w kombinacji z TTX uzyskano blokowanie nerwu w 94%, podczas gdy związek o wzorze 1 stosowany oddzielnie daje blokowanie nerwu w 22% zaś sam TTX tylko w 15%.

Ta własność stanowi decydującą zaletę, przemawiającą za łącznym stosowaniem obydwu leków. Uzyskane wyniki przedstawiono w tablicy II.

W czasie prób bada się zdolność związku o wzorze 1 w kombinacji z biotoksyną, taką jak saksytoksyna do blokowania nerwu po przeprowadzeniu znieczulenia w okolicy opony twardej u psów. Stosuje się następującą metodę: dojrzałe samce rasy krótkonogich psów gończych poddaje się chirurgicznemu zabiegowi wszczepienia rurki w krąg lędźwiowy w taki sposób, że roztwór leku można podawać do obszaru w okolicy opony twardej. Po

podaniu roztworu do znieczulenia miejscowego, zwierzęta poddaje się od czasu do czasu badaniom, w celu określenia czasu trwania zmniejszonej reakcji na ból zadawany w okolicy moszny lub w palce kończyn tylnych. Na podstawie odpowiedzi organizmu na wywołanie bólu w obszarze moszny stwierdza się znieczulające blokowanie kręgowych korzeni lędźwiowych 3—4 i krzyżowych 1—2—3. Korzenie te są najbardziej oddalonymi do punktu iniekcji (6 korzeń lędźwiowy) i dlatego narażone są na najmniejsze działanie środka znieczulającego. Powrót odpowiedzi na ból zadany w okolicy moszny jest często pierwszym odzyskanym sygnałem i wskazuje na sięganie znieczulenia do przynajmniej 4 korzenia lędźwiowego i 2 korzenia krzyżowego. Uzyskane dane przedstawiono w tablicy III.

Stwierdza się, że związek o wzorze 1 podany w stężeniu 2% wykazuje działanie blokujące w ciągu 1—2 dni dla bólu zadanego w kończynie i dłuższym niż 7,5 godziny dla bólu moszny. Wszystkie zwierzęta całkowicie wyzdrowiały.

Tablica III

Znieczulenie zastosowane przez podanie w okolicę opony twardej, przeprowadzone u psów za pomocą środka zawierającego związek o wzorze 1 w kombinacji z roztworem saksytoksyny (STX).
Stężenie STX = 4 µg/ml. Objętość 5 ml.

Lek (stężenie)	Czas trwania znieczulenia dla:	
	bólu kończyn	bólu moszny
związek o wzorze 1—2%	1—2 dni	> 420 minut < 24 godzin

Epinefryna 1:100000 stosowano we wszystkich roztworach.

Powyższe wyniki, uzyskane w próbach przeprowadzonych in vitro na nerwie kulszowym żaby, sposobem szczegółowo opisanym przez A. P. Truanta w Arch. Int. Pharmacodyn. 115, 483-497 (1958). Nerw kulszowy żaby Rana pipiens uzyskuje się za pomocą wypreparowania go z jego podstawy w rdzeniu kręgowym aż do pęciny i umieszcza na elektrodzie (srebro-chlorek srebra) w taki sposób, że zarówno bodziec jak i odpowiedź można uzyskiwać w czasie stosowania badanych związków jak i w czasie okresu powrotnego. Stosuje się kąpiele roztworem Tasaki Ringera przy zachowaniu identycznych wartości pH dla roztworu leku i roztworu umożliwiającego powrót nerwu do stanu wyjściowego.

LD₅₀ przy poziomie ufności (według Fiellera) wynoszącym 95% lub poziomie prawdopodobieństwa wynoszącym 95% oblicza się za pomocą metody Minimum Logit Chi Square przedstawionej przez Berksona w J. Am. Stat. Assoc. 48,565 (1953).

Sposób według wynalazku ilustruje następujący przykład.

Wytwarzanie 2,6-dwumetyloanilidu kwasu N-n-butylu-N-IIIrz.butylaminoocetowego.

Mieszaninę 600 g 2,6-dwumetyloanilidu kwasu jodoocetowego i 643 g N-n-butylu-N-IIIrz.butylaminy w 4,5 l benzenu ogrzewa się w kolbie zaopatrzo-

nej w mieszkaniu mechaniczne i chłodnicę zwrotną, w temperaturze wrzenia w ciągu 15—16 godzin, N-n-butylu-N-IIIrz.butylaminy opisali J. N. Tilley i A. A. Sayigh w J. Org. Chem. 28, 2076 (1963), a uzyskuje się ją w wyniku reakcji pomiędzy aldehydem masłowym i IIIrz.butylaminy.

Mieszaninę reakcyjną po oziębieniu sączy się i osad jodku N-n-butylu-N-IIIrz.butylamoniowego odrzuca (482 g suchej masy). Przesącz przemywa się 4 m kwasem solnym (ekstrakt kwaśny można przesączyć i przemyć eterem). Następnie ekstrakt kwaśny alkalizuje się 7 m roztworem wodorotlenku sodowego. Wytrącony produkt rozpuszcza się w chlorku metylenu. Tym samym rozpuszczalnikiem przemywa się roztwór alkaliczny. Roztwory w chlorku metylenu łączy się, suszy Na₂SO₄, sączy i oddestylowuje z nich rozpuszczalnik. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny acetonu i wody (7—8:1) i uzyskuje 414 g produktu o temperaturze topnienia 140—140,5°C.

Wyniki analizy elementarnej dla wzoru C₁₈H₃₀N₂O
Obliczono — C = 74,4%, H = 10,5%, N = 9,65%,
Znaleziono — C = 74,6%, H = 10,5%, N = 9,49%.

Związek wytworzony sposobem według wynalazku stosuje się zwykle w wodnym roztworze, w stężeniu 0,25—2%, w obecności lub nieobecności środków zwężających naczynia, metodą nacieczeniową wprowadzając je w okolicy twardej opony i podpajęczynówkowo. Jednak stosowanie tego związku nie ogranicza się do wymienionego zakresu stężeń. Zarówno stosowane stężenie jak i dawkę określa się w każdym przypadku oddzielnie, biorąc pod uwagę takie czynniki jak wiek i ciężar ciała pacjenta, jak również drogę podania i kliniczne wymogi znieczulenia. Związek wytworzony sposobem według wynalazku można także podawać sposobami aktualnie stosowanymi przy podaniu przez błony śluzowe lub uszkodzenia na przykład startą skórę, w postaci roztworów, maści, galarettek lub aerozoli. Przykłady odpowiednich kompozycji farmaceutycznych zawierających związek o wzorze 1 jako czynnik aktywny, które można zastosować w celu miejscowego znieczulenia, przedstawiono w tablicy IV.

Tablica IV

Sposoby uzyskiwania 0,25%, 0,50%, 1,00%, 1,50% i 2,00% roztworów chlorowodoru związku o wzorze 1, które to roztwory zawierają dodatkowo epinefrynę w ilości 1:200000 i można je zastosować do iniekcji.

	mg/ml				
	0,25% *)	0,50%/g	1,00%	1,50%/g	2,00%/g
Wodnian chlorowodoru związku o wzorze 1	2,64	5,28	10,55	15,82	21,10
Chlorek sodowy USP XVIII	8,60	8,20	7,30	6,40	5,60
Epinefryna USP XVIII	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Pirosiarczyn sodowy	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Woda do iniekcji USP XVIII	do uzupełnienia objętości 1,0 ml				

*) oznacza procentową zawartość bezwodnego chlorowodoru związku o wzorze 1.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowego 2-[N-(n-butylo)-III rz. butyloamino]-acet-2', 6'-ksylidydu o wzorze 1, **znamienny** tym, że związek o wzorze 2, w któ-

rym X oznacza atom chlorowca, takiego jak chlor, brom lub jod poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3 i ewentualnie związek o wzorze 1 przekształca się w sól addycyjną poddając go reakcji z kwasem dopuszczonym do stosowania w farmacji.

