



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 137501

(51) Int. Cl.² C 07 C 103/50

(21) Patensøknad nr. 792/73

(22) Inngitt 27.02.73

(23) Løpedag 27.02.73

(41) Alment tilgjengelig fra 29.08.73

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 28.11.77

(30) Prioritet begjært 28.02.72, 22.01.73, USA, nr. 230114, 325378

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåter til fremstilling av lokalanestetisk virksomme forbindelser.

(71)(73) Søker/Patenthaver ASTRA PHARMACEUTICAL PRUDUCTS, INC.,
Neponset Street,
Worcester, MA 01606,
USA.

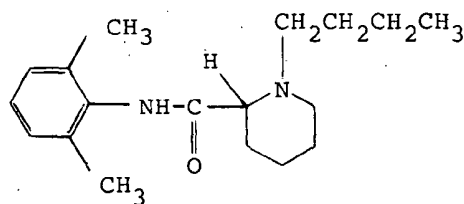
(72) Oppfinner HERBERT JOHN FREDERICK ADAMS, Westboro, Worcester,
JON C. ANDERSON, Wyckoff, Bergen, NJ,
MURRAY R. BLAIR, JR., Sudbury, Middlesex, MA,
ROBERT L. DI RUBIO, Paxton, Worcester, MA,
BERTIL HERBERT TAKMAN, Worcester, MA,
USA.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

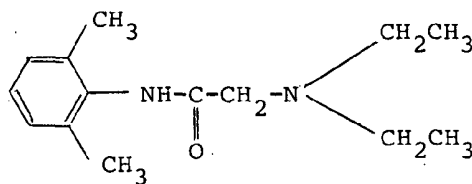
(56) Anførte publikasjoner Norsk patent nr. 135934

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av lokal-anestetiske virksomme forbindelser av typen tertiær-alkylaminolavere acylxylylidid med lang virkningsvarighet.

To kommersielt tilgjengelige lokalanestetiske forbindelser av acylxylylididtypen er N-n-butylpiperocolyl-2,6-xylylidid eller bupivakain som har strukturformelen:



og dietylaminoceto-2,6-xylylidid eller ω-dietylaminoceto-2,6-dimetylacetanilid eller lidokain, som har strukturformelen:



Bupivakain er et lengevirkende lokalanestetikum, men har den ulempe at det er mer vevsirriterende enn lidokain, og likokain er ikke vevsirriterende, men har den ulempe at det ikke er et lengevirkende lokalanestetikum.

Fra norsk patent nr. 135934 er det kjent lokalaneestetisk virksomme forbindelser med en struktur som er beslektet med strukturen til forbindelsene som fremstilles

137501

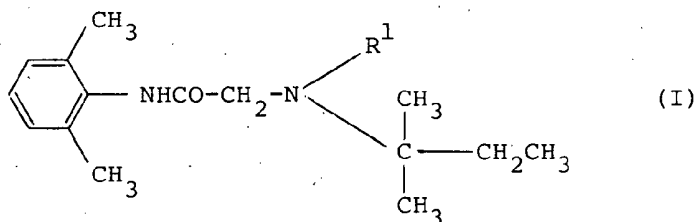
2

ifølge foreliggende oppfinnelse.

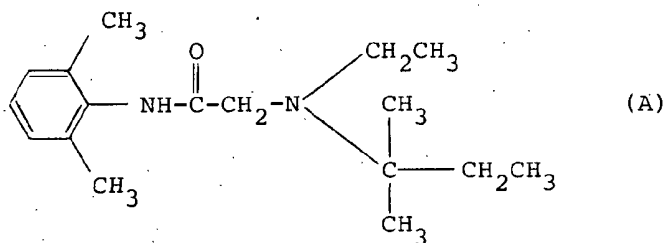
Andre kommersielt tilgjengelige lokalanestetika er α -propylaminopropio-2-toluidid eller prilokain; α -pyrrolidino-aceto-2,6-xyloidid; og N-metylpipecolyl-2,6-xyloidid eller mepivakain. Disse lokalanestetika er imidlertid korttidsvirkende.

Formålet med foreliggende oppfinnelse er derfor å tilveiebringe forbindelser som har uvanlig lengevirkende lokal-anestetisk effekt eller høy lokal-anestetisk aktivitet, samtidig som de også har en lav grad av vevsirritasjon og tilfredsstillende lav akutt toksisitet.

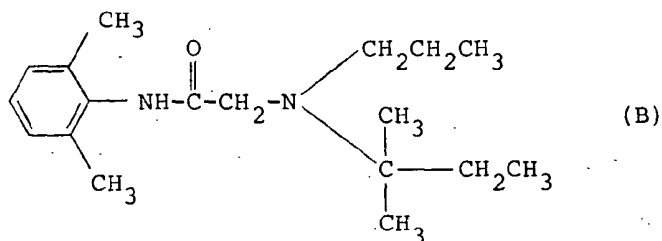
De lokal-anestetiske forbindelser som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse er tertiære alkylamino-acetoxylidider med formelen:



og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor R^1 er $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, dvs. 2-(N-etyl-tert.amylamino)-2',6'-acetoxylidid:



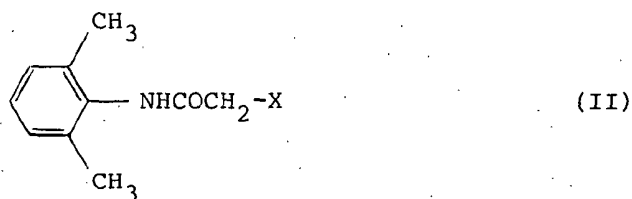
og 2-(N-n-propyl-tert.-amylamino)-2',6'-acetoxylidid:



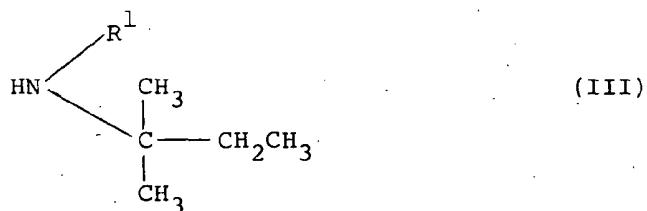
og farmasøytisk akseptable salter derav.

Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles forbindelsene med formel I ved at

(a) en forbindelse med formelen:

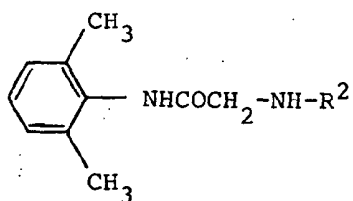


hvor X er Cl, Br eller I, omsettes med en forbindelse med formelen:



hvor R^1 er $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, for dannelse av en forbindelse med formel I, eller

(b) en forbindelse med formelen:



137501

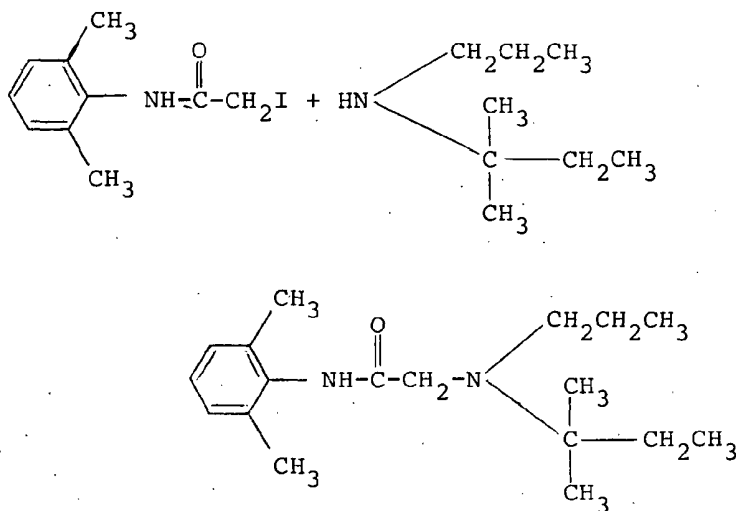
4

hvor R^2 er $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, eller $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, N-alkyleres

for dannelse av en forbindelse med formel I, hvorefter den således erholdte forbindelse med formel I, om ønsket, overføres til et farmasøytisk akseptabelt salt.

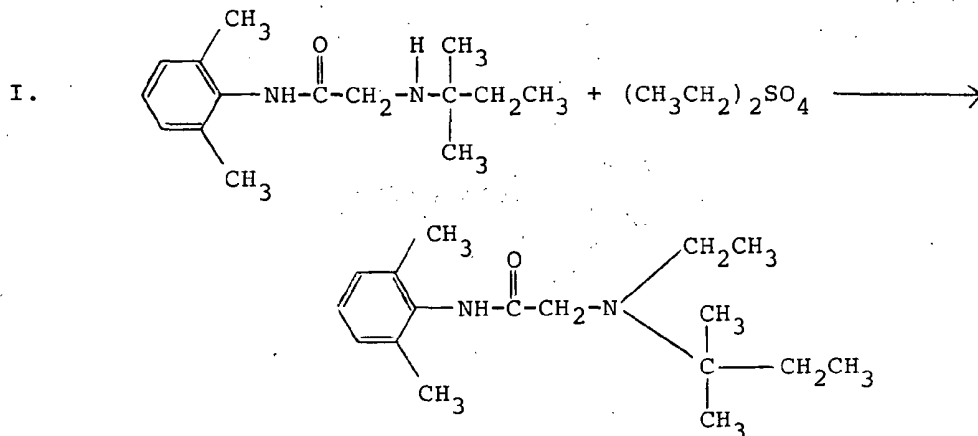
Fremgangsmåtene (a) og (b) illustreres ytterligere ved følgende reaksjonsskjemaer:

Metode (a)



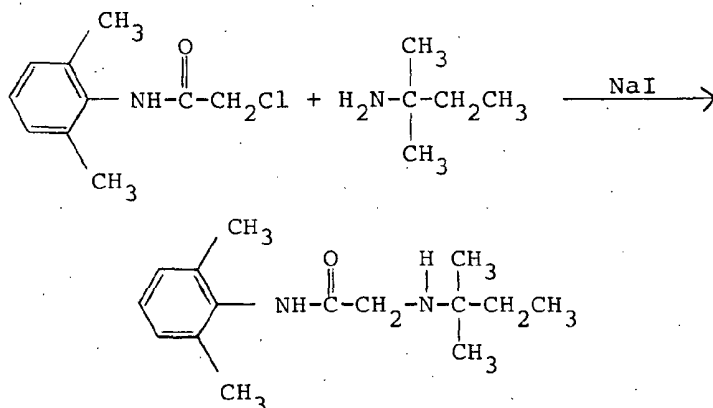
I stedet for jod-acetylxylylidet kan tilsvarende klor- eller bromforbindelse anvendes som utgangsmateriale, og i et slikt tilfelle anvendes et passende alkalimetalljodid eller kvartært ammoniumjodid for å fremme reaksjonen.

Metode (b)



I stedet for dietylsulfat kan andre etyleringsmidler slik som etyljodid og etylbromid anvendes.

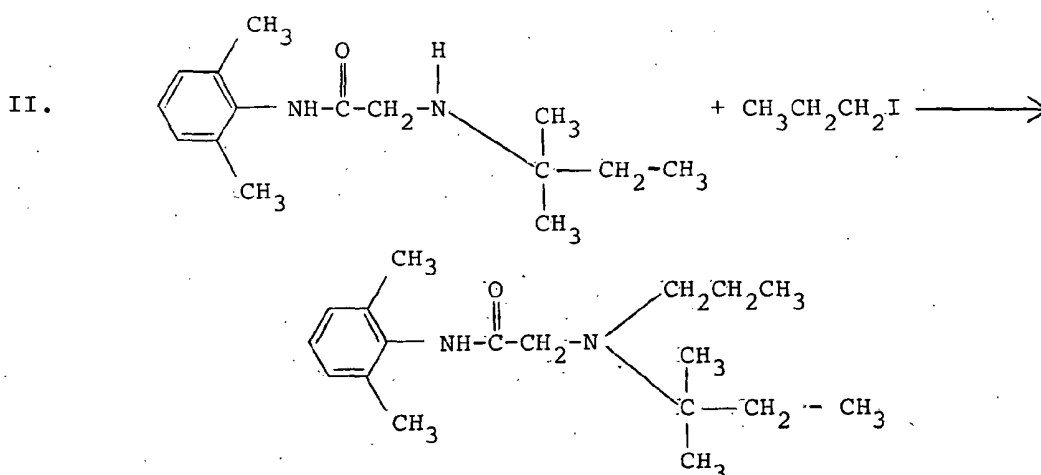
Utgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måte:



I stedet for klor-acetylxylylidid kan tilsvarende brom- eller jodforbindelser benyttes. I stedet for NaI kan KI eller et egnet kvartært ammoniumjodid anvendes.

Dersom man i stedet for klor- eller bromacetylxylylidid anvender jodacetylxylylidid som utgangsmateriale, er det ikke nødvendig å benytte alkalimetalljodid eller kvartært jodid.

Metode (b)



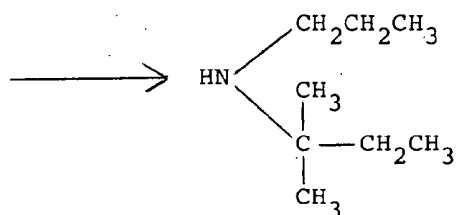
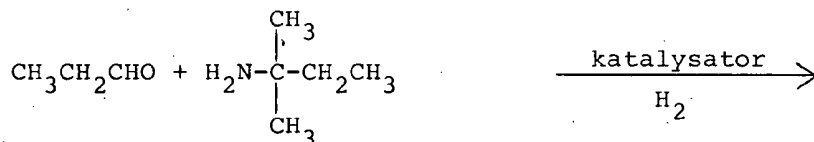
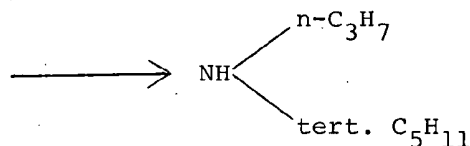
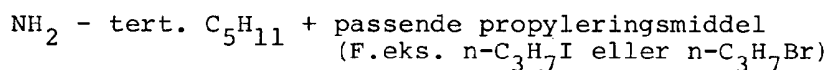
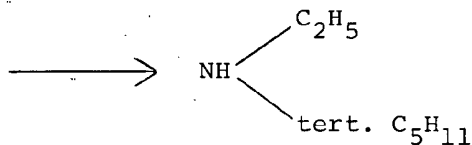
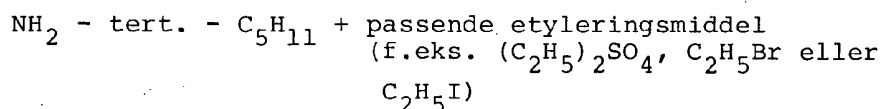
Reaksjonen utføres fortrinnsvis med et egnet syreopptagende middel. I stedet for n-propyljodid kan n-propylbromid benyttes.

137501

6

Fremstilling av de sekundære aminene, N-etyl-tert.-amylamin og N-n-propyl-tert.-amylamin, benyttet som utgangsmaterialer

Disse forbindelser, som er mellomprodukter ved fremstilling av de lokalanestetiske forbindelsene, kan fremstilles som følger:



Ved anvendelse av CH_3CHO istedet for $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$ oppnås tilsvarende N-etylderivat.

Forbindelsene A og B som fremstilles ifølge oppfinnelsen er anvendbare som lokalanestetika på konvensjonell måte med anvendelse av konvensjonelle doser derav. Basene kan benyttes på konvensjonell måte i form av oppløsninger av deres farmasøytisk akseptable salter, f.eks. hydroklorider, tartrater og citrater. Forbindelsene A og B gir anestesi med lang varighet.

Forbindelsene kan f.eks. anvendes innen kirurgien når anesthesi av lengre varighet er ønsket. På grunn av muligheten til å variere konsentrasjonen og dosen av midlet, er det imidlertid mulig å oppnå tilfredsstillende anesthesi utenfor det område som er angitt ovenfor med henyn til begge grupper midler.

Oppfinnelsen illustreres videre med følgende eksempler.

Eksempel 1

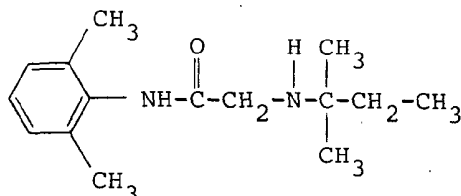
Fremstilling ifølge metode (b) av 2-(N-etyl-tert.-amylamino)-2',6'-acetoxylylidid av 2-(tert.-amylamino)-2',6'-acetoxylylidid.

2-(tert.-amylamino)-2',6'-acetoxylylidid - Til 400 ml vannfri benzen ble det tilsatt 18,9 g (0,0956 mol) 2-klor-2',6'-acetoxylylidid, 20 g (0,2295 mol) tert.-amylamin og 1 g natriumjodid. Reaksjonsblandingen ble holdt ved 100°C i 36 timer i autoklav. En utfelling ble oppsamlet og kassert. Fra filtratet ble oppløsningsmidlet avdrevet og den gule, oljeaktige rest ble oppløst i eter, hvorved ikke-oppløst materiale ble innsamlet og kassert. Etter tørking (Na₂SO₄) ble eteren avdrevet i vakuum og etterlot en oljeaktig væske som ble opptatt i fortynt saltsyre (sluttlig pH 2). Den sure vannfasen ble vasket flere ganger med eter som ble gjort basisk til pH 9 ved hjelp av konsentrert ammoniakk, og den utfelte basen ble ekstrahert med eter (4x100 ml). Eterekstraktet ble tørket (Na₂SO₄) og inndampet i vakuum. Dette ga en gul, oljeaktig rest som ble vakuumdestillert (kp. 150°C, 0,05 mm) og ga ved avkjøling 16,6 g hvitt fast stoff, smp. 54-55°C. (Også hydrokloridet ble fremstilt og omkrystallisert fra acetonitril, smp. 209-211°C.)

Beregnet analyse for: C₁₅H₂₄N₂O: C, 72,54; H, 9,74; N, 11,28. Funnet: C, 72,32; H, 9,98; N, 11,34. IR-spektrum (KBr-plate, hydroklorid) 3150-3129 (m-s; amid, NH-strekking); 2710 (s), 2620 (m), 2580 (m), 2440 (m) og 2417 (m-w) (NH⁺-strekking); 1665 (s; amid I), 1590 (m-w; aromatisk), 1542 (s; amid II), 1393 og 1375 (s-m; metyl CH-bøying), 775 (s-m; 3 nærliggende aromatiske H ut av plan) cm⁻¹.

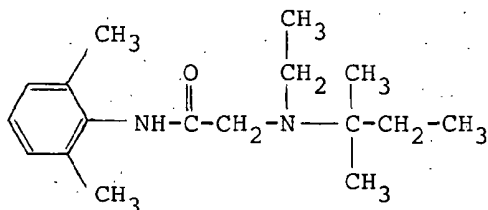
137501

8



2-(N-etyl-tert.-amylamino)-2',6'-acetoxylidid - Til 46,52 g (0,3017 mol) dietylsulfat ble det tilsatt 10,7 g (0,0431 mol) 2-(tert.-amylamino)-2',6'-acetoxylidid og blandingen holdt i 4 timer og 20 minutter ved 100°C. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen opptatt i saltsyre (sluttlig pH 2). Blandingen ble vasket med eter og vannopløsningen gjort basisk til pH 9 ved hjelp av konsentrert ammoniakk, hvorefter oppløsningen ble ekstrahert med eter (5x75 ml). De sammenslåtte eterekstrakter ble tørket (Na₂SO₄) og eteren fjernet i vakuum og dette ga en hvit, fast rest. Resten ble omkrystallisert tre ganger fra etanol/H₂O og dette ga et utbytte på 37,1% av et hvitt, krystallinsk materiale, smp. 111,5-113,5°C.

Beregnet analyse for C₁₇H₂₈N₂O: C, 73,87; H, 10,21; N, 10,14. Funnet: C, 73,94; H, 9,94; N, 10,21. IR-spektrum (KBr-plate, base) 3262 (s; amid, NH-strekking), 1655 (s; amid I), 1590 (w; aromatisk), 1498 (s; amid II), 1385 og 1375 (w; metyl CH-bøying), 766 (s; 3 nærliggende aromatiske H ut av plan) cm⁻¹.



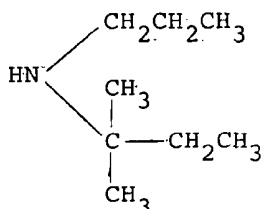
Eksempel 2

Fremstilling ifølge metode (a) av 2-(N-n-propyl-tert.-amylamino)-2',6'-acetoxylidid av N-n-propyl-tert.-amylamin.

N-n-propyl-tert.-amylamin - En suspensjon av 1,0 g 10% palladium på trekull i 100 ml absolutt alkohol ble rystet med

hydrogen inntil absorpsjonen av hydrogen stoppet. Til katalysatorblandingen ble det tilsatt 30 g (0,3442 mol) tert.-amylamin og deretter en oppløsning av 18 g (0,3098 mol) propionaldehyd i 50 ml absolutt alkohol. Samtlige av de ovennevnte bestanddeler ble avkjølt i et isbad før blanding. Etter oppvarming til romtemperatur ble reaksjonsblandingen rystet med hydrogen ved et begynnelsestrykk på 4,2 kg/cm² i 10 timer. I løpet av denne tid ble den teoretiske mengde hydrogen absorbert. Katalysatoren ble fraseparert ved filtrering og vasket med etanol og 40 ml konsentrert saltsyre ble tilsatt til det kombinerte filtrat. Oppløsningen ble tørket ved fordampning i vakuum. Det tørkede produkt ble oppløst i 250 ml destillert vann og 160 g 50% natriumhydroksyd ble tilsatt langsomt under avkjøling for å frigjøre aminer. Blandingen ble ekstrahert med eter (3x200 ml) og de kombinerte eterekstrakter tørket over vannfritt natriumsulfat. Det tørkede ekstraktet ble destillert gjennom en 300 mm kolonne pakket med ID-glassspiraler. Utbyttet ble 26,7 g (66,7%) N-n-propyl-tert.-amylamin, kp. 136,5-137,5°C (atmosfæretrykk), n_D^{22} 1,4106.

Beregnet analyse for C₈H₁₉N: C, 74,34; H, 14,82; N, 10,84. Funnet: C, 74,76; H, 15,16; N, 10,96.



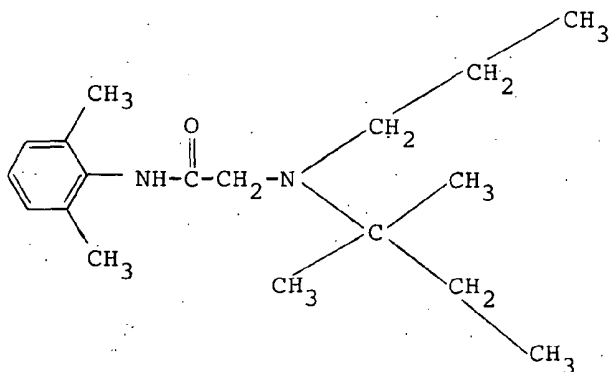
2-(N-n-propyl-tert.-amylamino)-2',6'-acetoxylidid - Til 150 ml benzen ble det tilsatt 10 g (0,0346 mol) 2-jod-2',6'-acetoxylidid og 11,18 g (0,0865 mol) N-n-propyl-tert.-amylamin. Reaksjonsblandingen ble tilbakesløpskoker i 29 timer. Etter avkjøling ble benzen og uomsatt amin avdrevet i vakuum. Det gjenværende halvfaste materiale ble behandlet med vannfri eter. Uoppløst materiale ble frafiltrert og kassert og eteren indampet i vakuum. Det gule voksaktige materiale ble omkrystallisert to ganger fra etanol/vann og to ganger fra aceton/vann. Dette ga et utbytte på 49,4% hvitt krystallinsk materiale, smp. 96,5-97,5°C.

137501

10

Beregnet analyse for $C_{18}H_{30}N_2O$: C, 74,43; H, 10,41; N, 9,65. Funnet: C, 74,4; H, 10,35; N, 9,59. IR (KBr-plate, base) 3240 (m; amid, NH-strekking), 1665 (s; amid I), 1495 (s; amid II), 1385 og 1370 (w; metyl CH-bøying), 766 (s; 3 nærliggende aromatiske H ut av plan) cm^{-1} . Et hydroklorid ble fremstilt av basen. Den ble oppnådd som et stabilt monohydrat som smeltet ved 181,2-182,8°C.

Beregnet analyse for $C_{18}H_{31}ClN_2O \cdot H_2O$: H_2O , 5,22. Funnet: (Karl Fischer) H_2O , 5,21.



Eksempel 3

Fremstilling ifølge metode (b) av 2-(N-etyl-tert.-amylamino)-2',6'-acetoxylidid.

En blanding av 0,170 mol 2-(tert.-amylamino)-2',6'-acetoxylidid (kfr. eksempel 1), 0,187 mol etylbromid, 0,085 mol kaliumkarbonat og 300 ml metyletylketon, ble tilbakeløpskocht med mekanisk omrøring i 36 timer. Etter fordampning av lavt-kokende bestanddeler ble resten oppløst i fortynnet saltsyre, og filtrert hvoretter den sure oppløsningen ble ekstrahert to ganger med eter. Eterekstraktet ble kassert og vannfasen gjort alkalisk ved tilsetning av konsentrert ammoniakk til pH 9-10, hvoretter den ble ekstrahert flere ganger med eter. Dette ekstrakt ble tørket og etter filtrering ble eteren fjernet i vakuum. Resten ble omkrystallisert fra etanol/vann.

Eksempel 4

Fremstilling ifølge metode (a) av 2-(N-n-propyl-tert.-amylamino)-2',6'-acetoxylidid.

På lignende måte som ved fremstillingen av 2-(tert.-amylamino)-2',6'-acetoxylidid i eksempel 1, ble 2-klor-2',6'-acetoxylidid omsatt med N-n-propyl-tert.-amylamin i nærvær av natriumjodid for å danne 2-(N-n-propyl-tert.-amylamino)-2',6'-acetoxylidid. Reaksjonsblandingen ble opparbeidet som beskrevet i Eksempel 2 for denne forbindelse.

Eksempel 5

Fremstilling av utgangsmaterialet N-n-propyl-tert.-amylamin

En blanding av 2 mol tert.-amylamin og 1 mol brompropan ble tilbakeløpskokt i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og holdt ved +4°C i 1 time. Etter filtrering ble filtratet fraksjonert ved kolonnedestillasjon og den fargeløse, klare fraksjon, som koker mellom 136-138°C, ble oppsamlet.

Farmakologiske forsøk

I de tabeller som angis nedenfor, er følgende kodebetegnelser benyttet:

- A står for 2-(N-etyl-tert.-amylamino)-2',6'-acetoxylidid
- B står for 2-(N-n-propyl-tert.-amylamino)-2',6'-acetoxylidid
- X står for den tidligere kjente forbindelsen N-n-butyl-pipecolyl-2,6-xylidid, dvs. bupivakain,
- Y står for den tidligere kjente forbindelsen dietyl-aminoaceto-2,6-xylidid, dvs. lidokain.

Tabellene 1, 2 og 3 inneholder sammenlignende data med hensyn til varigheten av disse lokalanestetiske forbindelser, tabell 4 inneholder sammenligningsdata med hensyn til påvirkning på aksjonspotensialet hos en frilagt hofterve fra frosk for noen av disse lokalanestetiske forbindelser, mens tabell 5 inneholder sammenligningsdata med hensyn til den akutte toksisitet til de lokalanestetiske forbindelser. Tabell 6 inneholder data fra forsøk vedrørende peridural anestesi på hund for forbindelse B.

137501

Tabell 1

Blokking av hofternerve fra rotte*

Varighet i minutter \pm standardavvik

| $\%$ kons. som base | A | B | X | Y |
|------------------------|--------------|-----------------|--------------|--------------|
| 0,125 | 115 \pm 16 | 124 \pm 50 | 121 \pm 32 | - |
| 0,25 | 159 \pm 30 | 157 \pm 30 | 175 \pm 16 | 102 \pm 15 |
| 0,5 | 160 \pm 10 | 217 \pm 25*** | 212 \pm 34 | 123 \pm 10 |
| 1,0 | 208 \pm 35 | 8 - 27 døgnet | 213 | 162 \pm 39 |
| 2,0 | 1 - 8 døgnet | 13 - 30 døgnet | - | 185 \pm 23 |

Alle oppløsninger inneholdt 1:100 000 adrenalin.

* Testmetoden angis i Truant, A.P.: Arch Int. Pharmacodyn. 115: 483-497 (1958).

*** Middelerdi på 8; 2 blokkert 10-13 døgnet.

Tabell 2

Intradermale blemmer hos marsvin*

Varighet i minutter \pm standardavvik

| % kons. som base | A | B | X | Y |
|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 0,25 | 158 \pm 49 | 171 \pm 26 | 182 \pm 4 | 78 \pm 9 |
| 0,5 | 230 \pm 32 | 227 \pm 21 | 252 \pm 5 | 110 \pm 13 |
| 1,0 | 301 \pm 11 | 253 \pm 16 | 314 \pm 10 | 117 \pm 6 |
| 2,0 | - | 303 \pm 19 | - | 121 \pm 12 |

Alle oppløsninger inneholdt 1:100 000 adrenalin.

* Testmetoden angis i Bulbring, E. og Wajda, I.: J. Pharmacol. Exp. Therap. 85: 78-84 (1945).

137501

Tabell 3

Periduralanestesi hos katt*

Varighet av blokkering av vektbærende evne i minutter \pm standardavvik

| % kons. som base | A | X | Y |
|---------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------|
| 0,5 | - | 136 \pm 30 | - |
| 1,0 | 220 \pm 64 | 296 \pm 77 ^{***} | - |
| 2,0 | 298 \pm 56 ^{*****} | - | 88 \pm 10 |

Alle oppløsninger inneholdt 1:100 000 adrenalin.

* Testmetoden angis i Duce, B.R., Zelecjowski, K., Camougis, G. og Smith, E.R.:
Brit. J. Anaesth. 41: 579-587 (1969),

** Toksiske effekter ble observert ved denne konsentrasjon.

*** Middelerverdi av 3 dyr, 1 ble blokkert > 7 timer.

Tabell 4

Studier av blokkering av hofternerve fra frosk in vitro

| Forbindelse | Kons. mM | Største blokkeringsdyp (% av aksjonspotensial) | Middelverdi av tid for 80% gjen- vinning av aksjonspotensial - (min.) |
|-------------|-------------|---|--|
| A | 20 | 77 | 29 |
| B | 5 | 96 | 163 |
| X | 5 | 64 | 65 |
| Y | 20 | 46 | 14 |

137501

Tabell 5

Akutt toksisitet på hunning

| Forbindelse | LD ₅₀ og 95% Fieller-konfidensgrenser: mg/kg som base | | |
|-------------|--|---------------|---------------|
| | Intraperitoneal (I.P.) | Intravenøs | Subkutan |
| A | 81 (62-132) | 7,4 (6,5-8,4) | - |
| B | 39 (10-62) | 6,8 (6,0-7,8) | 109 (78-143) |
| X | 40 (28-56) | 6,4 (5,5-7,3) | 45 (38-54) |
| Y | 105 (93-132) | 19,5 (18-24) | 211 (183-256) |

Løsningene inneholdt ikke adrenalin.

137501

Tabell 6

Periduralanestesi på hund*Forbindelse B

| Konsentrasjon % | Volum (ml) | Varighet (min) | |
|--------------------|---------------|------------------|---------------------------------|
| | | Smerte i tå | Smerte i den skrotale region |
| 1,0 | 10 | 289 (130-446) | 218 (192-251) |
| 2,0 | 5 | 338 (104-575) | 226 (110-445) |

Adrenalin 1:100 000 ble benyttet i alle oppløsninger

Verdiene for varighet er middelerverdi og intervallene for forsøksverdiene er angitt i parentes.

Metode: Fullt utviklede beagle-hunder av hankjønn ble forberedt kirurgisk ved innsetning av en kanyle i en lendhvirvel slik at legemiddelopløsningene kunne administreres inn i det peridurale rom. Etter administrasjon av lokalanestetiske oppløsninger ble dyrene undersøkt intervallvis med hensyn til varighet av smertetap i det skrotale området og i bakbenas tær. Respons på og oppmerksomhet på smertestimuli i de skrotale områder, er en test på anestetisk blokkering i ryggmargsrøttene L3-4 og S1-2-3. Disse røtter er de som er lengst borte fra injeksjonspunktet (L6) og derfor minst utsatt for på bli påvirket av det anestetiske middel. Tilbakekomst av smerterespons i skrotum er ofte det første tegn på gjenvinning og antyder at anestesinen til minst L4 fremre og S2 bakre er borte.

137501

Tabell 7

Sammensetning av 0,25%, 0,50%, 1,00%, 1,50% og 2,00% injeksjonsoppløsninger av forbindelse B:HCl inneholdende 1:200 000 adrenalin, er angitt nedenfor.

| | mg/ml | | | | |
|------------------------------------|--------|-------|--------------|-------|-------|
| | 0,25%* | 0,50% | 1,00% | 1,50% | 2,00% |
| Forbindelse B:HCl H ₂ O | 2,64 | 5,28 | 10,55 | 15,82 | 21,10 |
| Natriumklorid, USP XVIII | 8,60 | 8,20 | 7,30 | 6,40 | 5,60 |
| Adrenalin, USP XVIII | 0,005 | 0,005 | 0,005 | 0,005 | 0,005 |
| Natriummetabisulfit | 0,50 | 0,50 | 0,50 | 0,50 | 0,50 |
| Vann for injeksjon, USP XVIII | | | qs ad 1,0 ml | | |

* Angir prosent vannfri forbindelse B:HCl

De resultater som er angitt i tabell 4 med hensyn til studier av hofternerve fra frosk, ble oppnådd ved anvendelse av følgende metode, vesentlig ifølge A.P. Truant, Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie Belgium 115: 483-497 (1958):

Hofternervestammer fra Rana pipiens ble preparert ved å utskjære nerven mellom dens røtter i ryggmargen og ankelen og ved å plassere den på sølv-sølvkloridelektroder slik at stimulering og registrering kunne utføres under påføringen av prøveforbindelsene og under gjenvinningsperioden. Som bad ble benyttet Tasaki Ringers-oppløsning og for hver blokkering og gjenvinning hadde legemiddelopløsningen og gjenvinningsoppløsningen samme pH-verdi.

Irritasjonstilbøyeligheten til forbindelsene ble bestemt ifølge metoden angitt av A.P. Truant, Arch. Int. Pharmacodyn. 115: 483-497 (1958). Ved de konsentrasjoner som har klinisk betydning, var forbindelsene A og B ikke mer irriterende enn bupivakain med konsentrasjon 0,5%.

Den forsøksmetode som ble benyttet for de studier av akutt toksisitet som er angitt i tabell 5 var følgende:

Kjønnsmodne hunndyr ble benyttet.

Dyrene ble oppdelt i grupper på 10 og dosert med legemiddelopløsning eller -bærer. Etter dosering ble dyrene iaktatt intervallvis i flere timer med hensyn til åpenbare virkninger og dødsfall. Overlevende dyr ble plassert i grupper ifølge dosenivå og kontrollert daglig så lenge studiene varte for å bestemme hvorvidt forsinkende dødsfall ville inntreffe eller ikke.

LD₅₀-verdier og 95% Fieller konfidensgrenser (eller 95% omtrentlige grenser) ble beregnet ifølge Berksons Minimum Logit Chi Square Method, J. Am. Stat. Assoc. 48: 565 (1953).

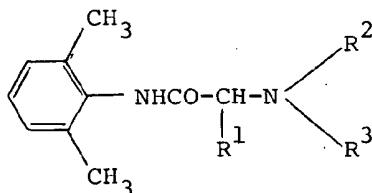
Forbindelsene A og B som fremstilles ifølge oppfinnelsen har uvanlig lengevirkende lokalanestetisk effekt og høy lokal-anestetisk aktivitet, tilfredsstillende lav vevsirritasjon og tilfredsstillende lav akutt toksisitet sammenlignet med bupivakain (forbindelse X).

Generelt vil de forbindelser som fremstilles ifølge oppfinnelsen anvendes i 0,25-2-prosentig vannopløsning med eller uten tilsetning av vasokonstriktor i infiltrasjonsanestesi,

peridural og subaraknoid anestesi. Anvendelsen er imidlertid ikke begrenset til dette konsentrasjonsområde og den dose og konsentrasjon som anvendes mest i hvert særskilt tilfelle bestemmes med hensyn til slike faktorer som alder og kroppsvekt hos pasienten såvel som administrasjonsveg og de kliniske krav ved anestesi.

De forbindelser som fremstilles ifølge oppfinnelsen kan også tilføres lokalt til slimhinner og ødelagt hud, dvs. hud ødelagt ved mekanisk påvirkning, i form av oppløsninger, salver, geléer eller aerosoler. Eksempel på egnede farmasøytiske preparater som kan anvendes som lokalanestetika, er angitt i tabell 7, der forbindelse B anvendes som aktiv bestanddel. Lignende preparater der forbindelsen A anvendes som aktiv bestanddel, kan prepareres på kjent måte, eventuelt med endring av mengden NaCl for å oppnå isotonisitet.

Som nevnt omhandler norsk patent nr. 135934 lokal-anestetisk virksomme forbindelser og disse har den generelle formel:



hvor R^1 er etyl, propyl, butyl, R^2 og R^3 er metyl, etyl, propyl, butyl og tetrametylen, og hvor R^1 , R^2 og R^3 tilsammen inneholder 6 karbonatomer eller mer.

Forbindelsene som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse samt forbindelsene i norsk patent 135934 er lokalanestetiske med lengevirkende effekt. Strukturelt adskiller imidlertid forbindelsene i foreliggende oppfinnelse seg fra forbindelsene i nevnte søknad på to vesentlige punkter:

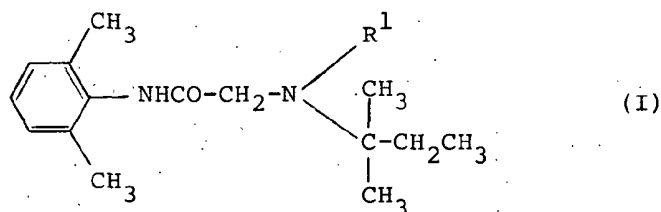
1. Alkylenkjeden mellom NHCO-gruppen og aminogruppen er $-CH_2-$, mens tilsvarende gruppe i forbindelsene i norsk patent 135934 alltid er en forgrenet gruppe $-CHR^1-$ hvor R^1 er etyl, propyl eller butyl.

2. I forbindelsene i foreliggende oppfinnelse er en av substituentene på aminogruppen alltid en tertiær amylgruppe, dvs. en forgrenet alkylgruppe med 5 karbonatomer. I forbindelsene i nevnte norske patent eksemplifiseres ikke noen forbindelse som inneholder en forgrenet alkylgruppe på det endestående nitrogenatom.

En sammenligning mellom den lokalanestetiske effekt til forbindelsene i foreliggende oppfinnelse, se tabell 1, og tilsvarende effekt hos forbindelsene i nevnte norske patent, se tabell 1, deri viser at forbindelsene i foreliggende oppfinnelse til tross for de store forskjellene i kjemisk struktur, oppviser en farmakologisk effekt hva angår varigheten av blokkering av hofternerve hos rotter, som er like god eller bedre enn effekten til forbindelsene i norsk patent 135934.

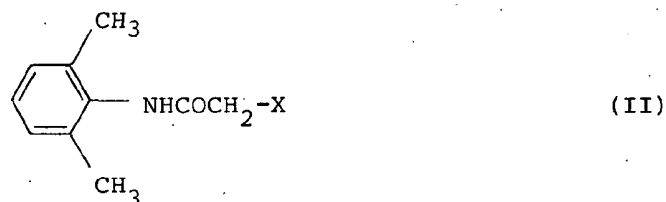
P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåter til fremstilling av lokalanestetisk aktive forbindelser med formelen:

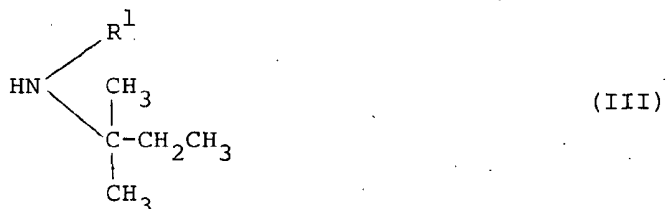


og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor R^1 er $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

a) en forbindelse med formelen:



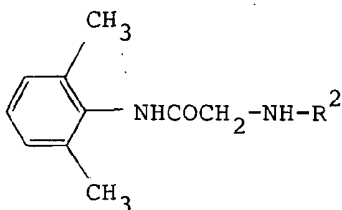
hvor X er Cl, Br eller I, omsettes med en forbindelse med formelen:



hvor R^1 er $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, for dannelse af en forbindelse med formel I,

eller

b) en forbindelse med formelen:



hvor R^2 er $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ eller $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,

N-alkyleres for dannelse af en forbindelse med formel I, hvorefter, om ønsket, en således erholdt forbindelse med formel I overføres til et farmasøytisk akseptabelt salt.