



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105294477 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 03

(21) 申请号 201510738390. 7

C07C 211/45(2006. 01)

(22) 申请日 2015. 11. 04

(71) 申请人 浙江汇能生物股份有限公司

地址 314400 浙江省嘉兴市海宁市长安镇  
(农发区) 春潮路 3 号

(72) 发明人 吴中华 张小朋 陈贵才 徐天华  
何奇雷 闻鸣

(74) 专利代理机构 杭州赛科专利代理事务所  
(普通合伙) 33230

代理人 周文停

(51) Int. Cl.

C07C 237/04(2006. 01)

C07C 231/02(2006. 01)

C07C 209/18(2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种盐酸利多卡因的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种盐酸利多卡因的制备方法，属于麻醉剂合成技术领域。所述制备方法采用 2,6-二甲酚为原料，采用 Pd/C 为主催化剂，2,6-二甲基环己酮为助催化剂，高温下用氨水进行液相胺化得到中间体 2,6-二甲基苯胺；再采用甲醇钠、2,6-二甲基苯胺和 N,N-二乙氨基乙酸甲酯为原料，于 90-95℃下反应，边反应边蒸馏去除甲醇直至其无甲醇蒸出后，继续反应 30min，冷却至室温，加入二氯乙烷，经水洗、静置分层后，有机层即为利多卡因碱的二氯乙烷溶液；向多卡因碱的二氯乙烷溶液中加入盐酸，再以氯化氢调节 PH 为 3.5-4，加入活性炭回流 20-40min，过滤，滤液经浓缩，冷却结晶，干燥，得盐酸利多卡因。本发明所述的盐酸利多卡因合成工艺简单，产品纯度高达 99% 以上，总收率高达 84% 以上。

1. 一种盐酸利多卡因的制备方法,其特征在于,所述制备方法为在反应容器中依次加入甲醇钠、2,6-二甲基苯胺和N,N-二乙氨基乙酸甲酯,升温至90-95℃,边反应边蒸馏去除反应生成的甲醇直至无甲醇蒸出后,再继续反应30min,冷却至室温,加入二氯乙烷,经水洗、静置分层后,有机层即为利多卡因碱的二氯乙烷溶液;

向多卡因碱的二氯乙烷溶液中加入盐酸,再以氯化氢调节PH为3-4,加入活性炭回流20-40min,过滤,滤液经浓缩,冷却结晶,干燥得盐酸利多卡因。

2. 根据权利要求1所述的盐酸利多卡因的制备方法,其特征在于,所述2,6-二甲基苯胺的制备方法为:在反应容器中依次加入2,6-二甲酚、氨水、Pd/C和2,6-二甲基环己酮,于180-190℃反应5-8h,降温至室温,过滤,回收Pd/C套用;滤液经减压蒸馏,回收2,6-二甲基环己酮下次套用,剩余物经水洗、静置分层后,油层即为2,6-二甲基苯胺。

3. 根据权利要求2所述的盐酸利多卡因的制备方法,其特征在于,所述Pd/C的质量分数为5%。

4. 根据权利要求2或3所述的盐酸利多卡因的制备方法,其特征在于,所述2,6-二甲酚、氨水和2,6-二甲基环己酮的投料摩尔比为1:3-5:0.1-0.4,所述Pd/C的投料质量为2,6-二甲酚质量的0.03-0.05倍。

5. 根据权利要求1所述的盐酸利多卡因的制备方法,其特征在于,所述盐酸的质量浓度≥37%。

6. 根据权利要求1或5所述的盐酸利多卡因的制备方法,其特征在于,所述2,6-二甲基苯胺、甲醇钠和N,N-二乙氨基乙酸甲酯的投料摩尔比为1:1.2-1.4:1.1-1.3,所述盐酸的投料质量为2,6-二甲基苯胺质量的0.1-0.2倍。

## 一种盐酸利多卡因的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于麻醉剂合成技术领域,具体涉及一种盐酸利多卡因的制备方法。

### 背景技术

[0002] 盐酸利多卡因化学名称为N-(2,6-二甲苯基)-2-(二乙氨基)乙酰胺盐酸盐-水合物,为常见的酰胺类局麻药。贴剂可作为表面麻醉剂,有止痛效果,可通过皮肤或粘膜吸收,临幊上用于皮肤或粘膜部位的浅表手术前局部浸润麻醉;还可以减轻带状疱疹后神经痛,和其它局麻药一样,局部外用有一定的止痒作用,还具有抗心律失常作用。

[0003] 目前国内外对利多卡因的研究主要集中在制剂方面,如盐酸利多卡因注射液、复方利多卡因乳膏、利多卡因凝胶等。但是,盐酸利多卡因的合成方法却仍然延续着传统工艺方法:首先,采用间二甲苯为原料,经混酸硝化,然后铁粉还原制得中间体2,6-二甲基苯胺,再用冰醋酸做溶剂、酸钠为碱性催化剂,将2,6-二甲基苯胺与氯乙酰氯反应,从而制得中间体氯乙酰-2,6-二甲基苯胺,其收率约在67%左右;然后,采用甲苯做溶剂,使中间体氯乙酰-2,6-二甲基苯胺与二乙胺回流反应,滤液用3mol/L盐酸萃取,然后加入6mol/L KOH溶液,再用戊烷萃取碱液,最后蒸除戊烷得到固体产物利多卡因。最后以丙酮做溶剂,盐酸成盐得盐酸利多卡因。

[0004] 但是,上述传统方法的收率较低,成本较高,且反应过程中使用的混酸、甲苯等会对环境造成不良影响。因此,如何提高盐酸利多卡因的产品收率,降低成本,将其工艺向绿色环保化学方向靠近,就成了当前迫切需要解决的问题。

### 发明内容

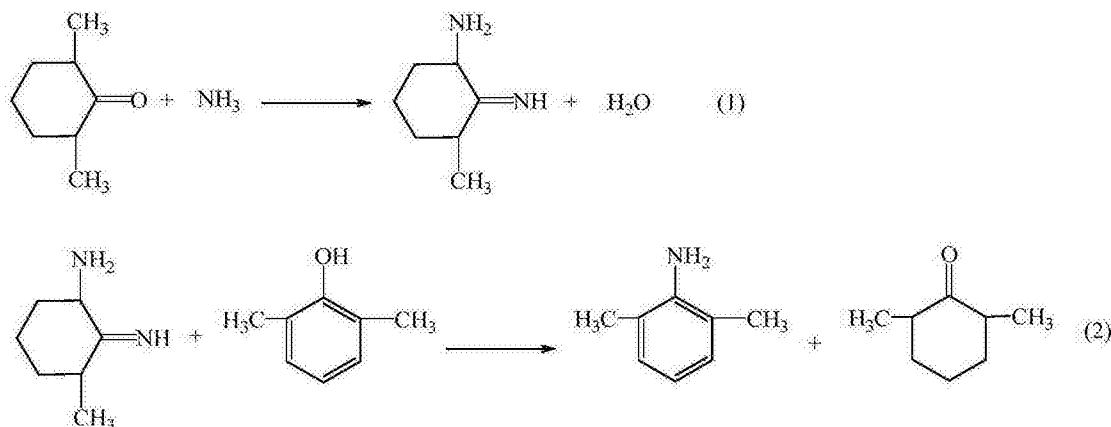
[0005] 为了解决现有生产盐酸利多卡因技术中存在的问题,本发明提供了一种工艺简单、成本低廉、绿色环保的盐酸利多卡因制备方法。

[0006] 本发明解决技术问题所采用的技术方案为:

[0007] (1)2,6-二甲基苯胺的制备

[0008] 在反应容器中依次加入2,6-二甲酚、氨水、Pd/C和2,6-二甲基环己酮,于180-190°C反应5-8h,降温至室温,过滤,回收Pd/C套用;滤液经减压蒸馏,回收2,6-二甲基环己酮下次套用,剩余物经水洗、静置分层后,油层即为2,6-二甲基苯胺。2,6-二甲酚在Pd/C的催化作用下,以适量的2,6-二甲基环己酮为助催化剂,用氨水进行液相胺化得2,6-二甲基苯胺,反应条件温和,产物收率较高。

[0009]

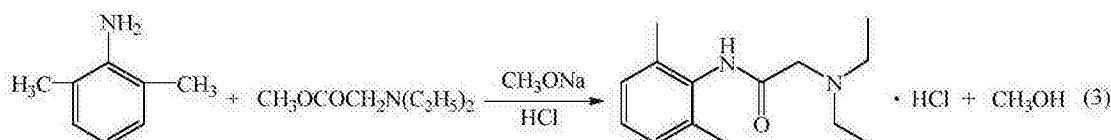


[0010] (2) 盐酸利多卡因的制备

[0011] 在反应容器中依次加入甲醇钠、2,6-二甲基苯胺和N,N-二乙氨基乙酸甲酯,升温至90-95℃,边反应边蒸馏去除反应生成的甲醇直至无甲醇蒸出后,再继续反应30min,冷却至室温,加入二氯乙烷,经水洗、静置分层后,有机层即为利多卡因碱的二氯乙烷溶液。反应过程中生成副产物甲醇,采用蒸馏的方法除去,可以促使反应向正方向进行,从而加快反应速度,提高产物收率。

[0012] 向多卡因碱的二氯乙烷溶液中加入盐酸,再以氯化氢调节PH为3.5-4,加入活性炭回流20-40min,过滤,滤液经浓缩,冷却结晶,干燥得盐酸利多卡因。

[0013]



[0014] 作为优选,所述Pd/C的质量分数为5%。

[0015] 作为优选,所述2,6-二甲酚、氨水和2,6-二甲基环己酮的投料摩尔比为1:3-5:0.1-0.4,所述Pd/C的投料质量为2,6-二甲酚质量的0.03-0.05倍。

[0016] 作为优选,所述盐酸的质量浓度≥37%。

[0017] 作为优选,所述2,6-二甲基苯胺、甲醇钠和N,N-二乙氨基乙酸甲酯的投料摩尔比为1:1.2-1.4:1.1-1.3,所述盐酸的投料质量为2,6-二甲基苯胺质量的0.1-0.2倍。

[0018] 作为优选,所述2,6-二甲酚、氨水、Pd/C和2,6-二甲基环己酮的投料摩尔比为1:3:0.05:0.1。

[0019] 作为优选,所述Pd/C的质量分数为5%。

[0020] 作为优选,所述2,6-二甲基苯胺、甲醇钠、N,N-二乙氨基乙酸甲酯和盐酸的投料摩尔比为1:1.4:1.1:0.13。

[0021] 本发明的有益效果为:

[0022] 1、本发明所述的盐酸利多卡因合成工艺简单,产品纯度高达99%以上,总收率高达84%以上。

[0023] 2、中间体2,6-二甲基苯胺的制备过程中不需要混酸硝化、铁粉还原等,溶剂及催化剂均能全部回收套用,具有更高的经济性和环保性。

## 具体实施方式

[0024] 以下结合实施例来进一步解释本发明,但实施例并不对本发明做任何形式的限定。

[0025] 实施例 1

[0026] (1) 中间体 2,6- 二甲基苯胺的制备

[0027] 在反应容器中依次加入 2,6- 二甲酚 24.43g(0.2mol)、氨水 63.1g(0.6mol)、5% Pd/C 1.06g、2,6- 二甲基环己酮 2.52g(0.02mol), 185℃反应 6h, 降温至室温, 过滤, 回收 Pd/C 套用; 滤液减压蒸馏, 回收 2,6- 二甲基环己酮下次套用, 剩余物加水洗涤一次, 静置分层, 油层即为中间体 2,6- 二甲基苯胺 23.35g, HPLC 纯度为 98.32%, 收率为 94.73%。

[0028] (2) 盐酸利多卡因的制备

[0029] 向带有蒸馏装置三口瓶中依次加入甲醇钠 15.12g(0.28mol)、中间体 2,6- 二甲基苯胺 24.24g(0.2mol) 和 N,N- 二乙氨基乙酸甲酯 31.9g(0.22mol), 加热至 95℃, 边反应边蒸馏除去反应生成的甲醇, 直至无甲醇蒸出时, 再继续反应 30min, 冷却至室温, 加入二氯乙烷溶解, 水洗 2 遍, 静置分层, 有机层即为利多卡因碱的二氯乙烷溶液。

[0030] 上述利多卡因碱的二氯乙烷溶液中, 加入盐酸 2.56g, 然后以氯化氢调节 PH 为 3.5, 加入活性炭回流 20min, 过滤, 滤液浓缩, 冷却结晶, 干燥得盐酸利多卡因 48.28g, HPLC 纯度为 99.52%, 收率为 88.72%, 总收率为 84.04%。

[0031] 实施例 2-3 中间体 2,6- 二甲基苯胺的制备

[0032] 采用与实施例 1(1) 相同的操作方法, 相同用量的 2,6- 二甲酚, 不同的是氨水、Pd/C 和 2,6- 二甲基环己酮用量, 所得实验结果如表 1 所示:

[0033] 表 1 :

[0034]

实 施 例	氨水 /mol	Pd/C/g	2,6-二甲基 环己酮/mol	反应时 间/h	反应温 度/℃	2,6-二甲基苯胺	
						纯度/%	收率 /%
2	0.8	0.74	0.06	5	180	98.73	95.62
3	1	1.22	0.08	8	190	98.06	94.89

[0035] 实施例 4 盐酸利多卡因的制备

[0036] 向带有蒸馏装置三口瓶中依次加入甲醇钠 12.96g(0.24mol)、中间体 2,6- 二甲基苯胺 24.24g(0.2mol) 和 N,N- 二乙氨基乙酸甲酯 34.8g(0.24mol), 加热至 90℃, 边反应边蒸馏除去反应生成的甲醇, 直至无甲醇蒸出时, 再继续反应 30min, 冷却至室温, 加入二氯乙烷溶解, 水洗 2 遍, 静置分层, 有机层即为利多卡因碱的二氯乙烷溶液。

[0037] 上述利多卡因碱的二氯乙烷溶液中, 加入盐酸 2.42g, 然后以氯化氢调节 PH 为 4, 加入活性炭回流 30min, 过滤, 滤液浓缩, 冷却结晶, 干燥得盐酸利多卡因 48g, HPLC 纯度为 99.32%, 收率为 87.96%。

[0038] 实施例 5 盐酸利多卡因的制备

[0039] 向带有蒸馏装置三口瓶中依次加入甲醇钠 14.04g(0.26mol)、中间体 2,6- 二甲基苯胺 24.24g(0.2mol) 和 N,N- 二乙氨基乙酸甲酯 37.7g(0.26mol), 加热至 93℃, 边反应边

蒸馏除去反应生成的甲醇，直至无甲醇蒸出时，再继续反应 30min，冷却至室温，加入二氯乙烷溶解，水洗 2 遍，静置分层，有机层即为利多卡因碱的二氯乙烷溶液。

[0040] 上述利多卡因碱的二氯乙烷溶液中，加入盐酸 4.85g，然后以氯化氢调节 PH 为 3，加入活性炭回流 30min，过滤，滤液浓缩，冷却结晶，干燥得盐酸利多卡因 48.28g，HPLC 纯度为 99.08%，收率为 88.25%。

[0041] 以上仅列举本发明的优选实施方案，本发明的保护范围并不限制于此，本领域技术人员在本发明权利要求范围内所作的任何改变均落入本发明保护范围内。