

336375

Case G.234



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL DIFENILACETATO DE 1,ALFA,ALFA-TRIMETIL-2-PIPERIDILCARBINOL", a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, domiciliada en MILANO (Italia), Largo Guido Donegani, 1-2.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento tiene por objeto un procedimiento para preparar el difenilacetato del 1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol.

- Más particularmente, es objeto de este invento el
5. procedimiento para la preparación del nuevo compuesto difenilacetato de 1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol a partir del alfa,alfa-dimetil-2-piperidilcarbinol, que primeramente se hidrogena convirtiéndolo en el correspondiente piperidilcarbinol, se somete a la acción de formaldehído y de hidrógeno en
 10. presencia de un catalizador apropiado y, por último, se esterifi-

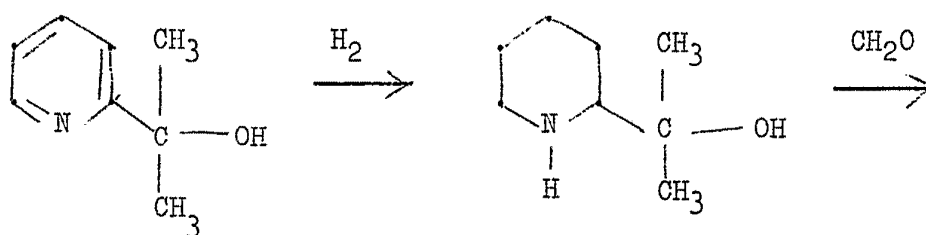


336375

fica.

Esquemáticamente, el procedimiento del invento puede indicarse así:

5.

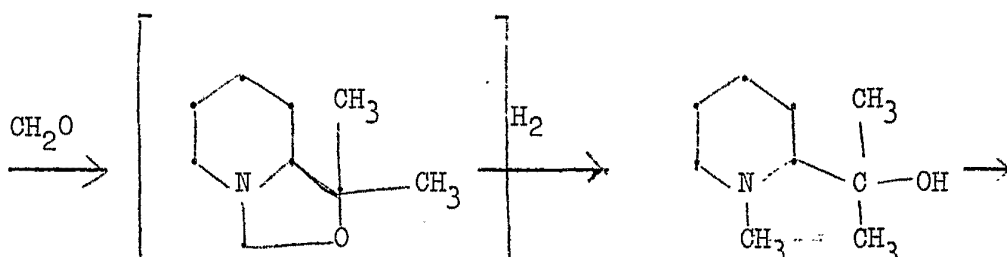


10.

I

II

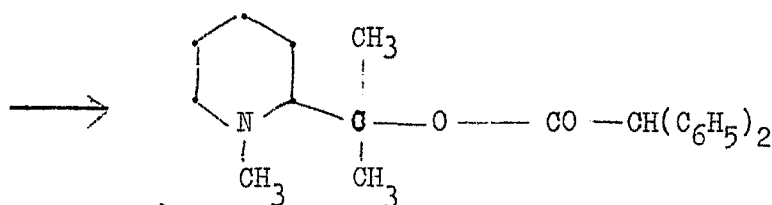
15.



III

IV

20.



25.

V



336375

El difenilacetato de 1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol presenta interesante actividad anestésica local: se le ha estudiado comparándolo con la Lidocaina (2-dietil-amino-2',6'-aceto-xilidida), que es el más eficaz y difundido de los productos de esta clase, y ha demostrado, a igualdad de toxicidad, una actividad anestésica netamente superior.

La actividad farmacológica electiva del producto permite clasificarlo en el ámbito de las sustancias capaces de bloquear la transmisión de los impulsos nervioso centrípetos en las fibras nerviosas; tal actividad se ha evaluado por medio de los siguientes métodos:

- a) anestesia de superficie: se ha seguido la técnica de la anestesia de la mucosa conjuntiva en el conejo, revelada por la desaparición del reflejo corneal (Sollmann T., J. Pharmacol. exp. Ther., 11, 1, 1918);
- b) anestesia de infiltración: se ha seguido la técnica de la anestesia intradérmica en el cobayo, revelada por la desaparición del reflejo de horripilación (Bülbring E., Wajda J.: J. Pharmacol. exp. Ther., 85, 78, 1945); y
- c) anestesia de conducción: se ha seguido la técnica de la anestesia del plexo lumbar de la rana, revelada por la desaparición del reflejo de defensa de los miembros inferiores (Bülbring E., Wajda J.: J. Pharmacol. exp. Ther., 85, 78, 1945).

336375



- En todos los casos se han utilizado concentraciones escalares oportunas del difenilacetato de 1, alfa, alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol, disuelto en solución fisiológica de cloruro sódico (NaCl, 9% o 7% para los anfibios), repitiendo las determinaciones sobre 6 a 10 animales por lo menos, para obtener datos estadísticamente válidos y valiables. La evaluación estadística de las relaciones de actividad se efectuó con el método de la "dosificación biológica en 6 puntos", según el apéndice primero de la Farmacopea Oficial Italiana, 7ª edición, 1965.
- 5.
- 10.

- En la Tabla 1 se han registrado las concentraciones eficaces (A) del difenilacetato de 1, alfa, alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol y las relaciones de actividad (B) respecto al anestésico de comparación, Lidocaina, puesto como igual a la unidad.
- 15.

Por concentración eficaz se entiende la concentración de la substancia necesaria para determinar anestesia total por la duración de 30 minutos al menos en el sujeto en examen.

336375



TABLA 1

5.		Clorhidrato de difenil-acetato de 1, alfa, alfa-trimetil-2-piperidil-carbinol		Clorhidrato de Lidocaina	
		A	B	A	B
10.	Anestesia de superficie (conjuntiva del conejo)	0,3 %	46	> 9 %	1
	Anestesia de infiltración (cutis del cobayo)	0,4 %	3,3	1,6%	1

15.

El estudio de los datos aquí registrados indica que el compuesto del invento se revela ya activo a concentraciones muy bajas; en la anestesia intradérmica, es por lo menos tres veces activo que la Lidocaina, mientras que en la anestesia de superficie la relación sube a 40 aproximadamente.

20.

La toxicidad aguda determinada en el ratón albino a continuación de tratamiento único por varias vías de administración resulta prácticamente igual a la de la Lidocaina por inyección subcutánea. La prueba se efectuó sobre grupos de 10 sujetos por lo menos para cada dosis, y el respectivo

25.

336375



cálculo estadístico de la DL_{50} y de los límites fiduciarios se efectuó con el método de los probits (Burn J.H.: Biological Standardization - Oxford 1950).

En la Tabla 2 se exponen los datos de la DL_{50}

5. (toxicidad aguda) por administración subcutánea y endovenosa del difenilacetato de 1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol respecto a la Lidocaina. Con el símbolo DL_{50} se indica la cantidad de la substancia, expresada en mg por kg de peso corporal, necesaria para causar la muerte del 50% de los animales tratados.
- 10.

TABLA 2

15. Via de administración	Clorhidrato del difenilacetato de 1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol	Clorhidrato de Lidocaina
	DL_{50} (límites)	DL_{50} (límites)
20. Subcutánea	196,8 (222,8-174,1)	223,6(259,6-192,8)
Endovenosa	29,04 (34,8-24,2)	39,9 (46,5 - 34,4)

25.

El compuesto del invento, difenilacetato de 1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol, inyectado por vía

336375



endevenosa al perro, resulta perfectamente a la dosis de 5 mg/kg; a la dosis de 10 mg/kg aparecen signos de excitación central, que sin embargo retroceden en breve tiempo (10 a 15 minutos) sin dejar secuelas.

5. La acción del compuesto sobre la presión arterial sistémica y sobre los actos respiratorios de los animales en narcosis (rata, gato) es modesta y está representada por una caída de presión rápida y transitoria, de tipo histamínico, a partir de dosis de 1 mg/kg inyectadas rápidamente por vía
10. endevenosa.

El ejemplo que sigue tiene por fin ilustrar el invento sin limitarlo no obstante.

E J E M P L O

15. Difenilacetato de 1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol

- Se disuelven en 60 cc de etanol 39,75 g de alfa,alfa-dimetil-2-piperidilcarbinol (preparado según Ber. 41, 1908, pág. 4103), se neutraliza la solución con un equivalente de ácido clorhídrico en etanol, se añade 1 g de catalizador de platino Adams y se hidrogena en autoclave a 90°C y con presión de 60 atmósferas. Al cabo de 4 horas la reacción está terminada. Se enfría, se filtra, se evapora el disolvente en vacío, se alcaliniza con sosa cáustica concentrada y
20. se extrae con éter etílico. Después de evaporar el éter, se
25. destilan en vacío 25 g de alfa,alfa-dimetil-2-piperidilcarbi-

336375



nol. Punto de ebullición: 78-80°C a la presión de 5 mm de Hg.

9,7 g del compuesto así obtenido se disuelven en 100 cc de etanol y se añaden a la solución 11 cc de formaldehído al 30% y 0,7 g de paladio sobre carbón al 10%. Se hidrogena a 110°C y con presión de 60 atmósferas y al cabo de 20 horas se filtra, se elimina el alcohol y se destila en vacío. Recogiendo la fracción que pasa entre los 70 y 75°C a 2 mm de Hg de presión, se obtienen 6,5 g de 1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol.

10. 2 g de este último compuesto se disuelven en 10 cc de piridina y se añaden a la solución 3 g de cloruro de difenilacetilo. Al cabo de 2 días se evapora la piridina en vacío, se recoge con benceno y se lava con solución al 10% de hidróxido sódico. Se seca la solución bencénica y se cromatografía en una columna de 60 g de gel de sílice. Eluyendo, se obtienen 2,5 g del difenilacetato de 1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol, que, por tratamiento con ácido clorhídrico, da el clorhidrato, en forma de polvo blanco cristalino, soluble en agua y en etanol. Punto de fusión: 177°C.
- 15.

- - - - -

336375



N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran como nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 14081/66 del 3 de Febrero de 1.966.

5. 1.- Procedimiento para la preparación del difenilacetato de 1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol y de sus sales de adición con ácidos atóxicos y farmacéuticamente aceptables, caracterizado por reducirse el alfa,alfa-dimetil-2-piridilcarbinol con hidrógeno, en presencia de platino Adams, tratarse el piperidilcarbinol correspondiente con aldehído fórmico e hidrógeno, en presencia de paladio sobre carbón, esterificarse con cloruro de ácido difenilacético el producto así obtenido y, eventualmente, tratársele con ácidos para obtener sales de adición atóxicas y farmacéuticamente aceptables.
10. 2.- Procedimiento para la preparación del difenilacetato de 1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol.
- 15.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 9 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a - 2 FEB. 1967

JAIMÉ ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ