

16 MAY 1968

354352

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LEVO-1-N-BUTIL-2', 6'-PIPECOLOXILIDURO", a favor de STERLING DRUG INC., de nacionalidad norteamericana, domiciliada en NEW YORK, N.Y. 10016, U.S.A., 90 Park Avenue. Con prioridad de la solicitud de Patente U.S.A. No. 639.277, presentada el 18 de mayo 1.967.

=====

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente Patente de invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un isómero óptico de un aminoacilxiliduro y más particularmente del nuevo y ópticamente activo, forma levogira, del conocido anestésico local de acción prolongada químicamente designado como 1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro.

El procedimiento se refiere por lo tanto al nuevo levo-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro en forma cristalina y esencialmente pura y prácticamente libre de su antipóda óptica.

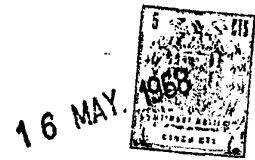
La presente Patente en cuanto al proceso, se refiere a resolver el d1-2',6'-pipecoloxiliduro que comprende la reacción del d1-2',6'-pipecoloxiliduro con ácido 0,0-dibenzoil-d-tartárico para formar una mezcla de los 0,0-dibenzoil-d-tartratos, diastereoisoméros, tratando dicha mezcla con



acetona hirviendo, separando la sal insoluble en acetona de dextro-2',6'-pipecoloxiliduro y aislando la sal levo-2',6'-pipecoloxiliduro de la solución de acetona resultante. Este proceso comprende también otros pasos para generar la base

5. del levo-2',6'-pipecoloxiliduro a partir del O,O-dibenzoil-d-tartrato, de manera convencional, tal como por tratamiento con una base inorgánica y N-butilando el levo-2',6'-pipecoloxiliduro para formar levo-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro.
10. Otro aspecto del proceso objeto de la Patente reside en el proceso de resolver el d1-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro, que comprende tratar una solución de d1-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro-d-tartrato en acetona con dextro-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro-d-tartrato removiendo el d-tartrato cristalino insoluble en acetona de dextro-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro, que se separa de la solución y evaporando la solución de acetona para proporcionar levo-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro d-tartrato. Este procedimiento también comprende otros pasos para generar la base del levo-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro a partir del d-tartrato, de modo convencional, tal como por tratamiento con una base inorgánica para proporcionar levo-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro.
- 15.
- 20.

25. Otro aspecto del proceso pretendido por la Patente reside en el proceso de resolver el d1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro que comprende tratar una solución en propanol-2 de d1-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro d-tartrato, con dextro-tartrato-d de 1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro, quitando el dextro-tartrato-d cristalino insoluble en propanol 2 de 1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro, que se separa de la solución, añadiendo ácido tartárico-d al filtrado, tratando el filtrado
- 30.



- con levo-bitartrato-d de 1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro y quitando el levo-bitartrato-d, cristalino de 1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro que se separa del filtrado. Este aspecto del proceso también comprende otros pasos posteriores para
5. generar la base del levo-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro a partir del bitartrato-d de modo convencional, tal como por tratamiento con una base inorgánica para proporcionar levo-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro.

- Las realizaciones de composición y manufactura correspondientes a la invención poseen las características inherentes de aplicación de ejercer una actividad anestésica local de larga acción en organismos de animales, tal como se determina por procedimientos de evaluación farmacológica standard, en animales de prueba. En contraste con lo que en la
15. técnica de referencia se acepta de que las formas ópticamente activas de la mepivacaina, es decir, dextro y levo-1-metil-2',6'-pipecoloxiliduro, no tenían estadísticamente diferencia alguna en cuanto a actividad anestésica local o toxicidad, el levo-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro sintético se ha visto
20. ahora de modo inesperado que tiene una acción significativamente más prolongada que su dextro-isómero y que además es bastante menos tóxico que su dextro-isómero y que la forma d cuando se administra de modo subcutáneo.

- En forma de base libre, el nuevo levo-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro objeto de la Patente, interacciona con un equivalente de un ácido orgánico o inorgánico para formar la correspondiente sal del ácido de adición. Estas sales de ácido de adición y la base libre tienen desde luego una entidad estructural común. Las sales de ácido de adición son los equivalentes completos de la forma de base libre y el nuevo compuesto de esta invención incluye tanto la base libre como las
25. 30.



sales de ácidos de adición de la misma. La característica nueva del compuesto de la invención reside por lo tanto en el concepto de la base y en las formas catiónicas del nuevo levo-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro y no en ninguna particular mitad ácida o anión ácido asociado con la forma de sal del compuesto; más bien, las mitades de ácido o aniones que pueden asociarse en la forma de sal no son en sí mismas nuevas ni de importancia crítica y por lo tanto pueden ser cualquier anión ácido o sustancia ácida capaz de formación de sal con bases. Se apreciará que en soluciones acuosas la forma de base y la sal de ácido de adición soluble en agua del compuesto de la invención poseen un ionamónio o catión protonado común.

Así pues las sales de ácido de adición a que se ha hecho referencia más arriba y que se reivindican, se preparan a partir de cualquier ácido orgánico, ácido inorgánico (incluyendo ácidos orgánicos que tienen un grupo inorgánico en los mismos) o bien ácido órgano-metálicos tales como por ejemplo los ácidos orgánicos mono y policarboxílicos, tales como se encuentran por ejemplo en el libro de Beilstein, Organische Chemie, 4ª edición, volúmenes III, IV, IX, X, XIV, XVII, XIX, XXI, XXII y XXV; ácidos orgánicos mono y polisulfónicos y ácidos sulfínicos tales como se encuentran en el libro de Beilstein en los volúmenes IV, XI, XVI y XXII, ácidos fosfórico y fosfínico, tales como se encuentran por ejemplo en la obra de Beilstein, volúmenes XI y XVI; ácidos orgánicos de arsénico y antimonio, tales como se encuentran por ejemplo en el libro de Beilstein en el volumen XVI; ácidos orgánicos heterocíclicos carboxílicos, sulfónicos y sulfínicos, tales como por ejemplo en el libro de Beilstein en los volúmenes XVIII, XXII y XXV; resinas acídicas de intercambio de iones y ácidos inorgánicos de cualquier elemento formador de áci-



- dos o combinación de elementos tales como se encuentran en el libro de Mellor, Tratado de Química Inorgánica y Teórica, editado por Longman's Green Co. New York, volúmenes I al XVI. Además otros compuestos formadores de sales que son acídicos
5. en sus propiedades químicas, pero que no son generalmente considerados como ácidos en el mismo sentido como los ácidos carboxílico o sulfónico, también se consideran que se encuentran en los numerosos ácidos que se pueden utilizar para preparar sales de ácidos de adición de los compuestos de la invención.
 10. Así pues también se comprenden compuestos acídicos fenólicos tales como por ejemplo, se encuentran en el volumen XVI del libro de Beilstein, compuestos acídicos que tienen átomos de hidrógeno "activados" o acídicos, tal como por ejemplo el ácido picrolónico o derivados del ácido barbitúrico que tienen
 15. un proton acídico tal como se encuentra por ejemplo en Química Medicinal, de Cox y otros, volumen IV, editado por John Wiley e Hijos, de New York (1.959). También se comprende como agentes formadores de sales los llamados ácidos Lewis, a los cuales les falta un par de electrones en la capa electrónica exterior y que reaccionan con compuestos básicos, teniendo un par de electrones no compartidos para formar sales, por ejemplo el trifluoruro de boro.

- Algunos ácidos representativos para la formación de sales de ácidos de adición incluyen el ácido fórmico, ácido
25. acético, ácido isobutírico, ácido alfa-mercaptopropiónico, ácido trifluoroacético, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido succinámico, ácido glutámico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido piromúxico, ácido pamoico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido
 30. sacárico, ácido ascórbico, penicilina, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ácido 3,5

16 MAY.



- dinitrobenzónico, ácido antrenílico, ácido cólico, ácido 2-piridin-carboxílico, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido píerico, ácido quínico, ácido trópico, ácido 3-indoleacético, ácido barbitúrico, ácido sulfámico, ácido metansulfónico, ácido
5. etansulfónico, ácido isotiónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, sacarina, ácido butilarsónico, ácido metan-fosfónico, resinas acídicas, ácido fluorídrico, ácido clorhídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido
10. hidrocianico, ácido fosfotungsténico, ácido molibdico, ácido arsénico y similares.

- Las sales de ácidos de adición se preparan de modo convencional, por ejemplo, ya bien sea por mezcla directa del ácido y la base o cuando ésto no es apropiado, disolviendo ya
15. sea uno u otro o ambos, del ácido y la base separadamente en agua o en un disolvente orgánico y mezclando las dos soluciones, o disolviendo tanto el ácido como la base juntamente en un disolvente. La sal de ácido de adición resultante se aísla por filtrado, si es insoluble en el medio de reacción, o por
20. evaporación del medio de reacción para liberar la sal de ácido de adición, como residuo.

- Las sales de ácido de adición del levo-1-n-butil-2', 6'-pipecoloxiliduro son útiles en muchos casos, no solamente como agentes anestésicos locales sino también son útiles en
25. todos los casos como derivados caracterizantes o de identificación de la base libre y en procedimientos de aislamiento o purificación. Además, las sales de ácidos de adición, reaccionan con bases fuertes, tales como amoníaco o hidróxidos de metales alcalinos, para generar la base libre; y de acuerdo
30. con ello son útiles para las finalidades de la invención, puesto que son una fuente de procedencia de la base libre, todas

16 MAY



las sales sin tener en cuenta consideraciones de solubilidad, toxicidad, forma física o similares, de una determinada especie de sal de ácido de adición.

- Se apreciará de lo antedicho que si una o más de las
5. características, tales como solubilidad, peso molecular, apariencia física, toxicidad, o similares de una determinada sal de ácido de adición le hacen menos apropiado o inapropiado para una finalidad determinada que se desea, como por ejemplo; su uso como agente anestésico local o en procedimientos de
 10. aislamiento o purificación o similares, la sal de ácido de adición puede ser convertida a la base libre y luego a otra sal de ácido de adición, más apropiada, por ejemplo una sal aceptable farmacéuticamente cuando se contempla una utilización de farmacia.

15. El método de fabricación y utilización del objeto de la Patente se describirá de modo general para capacitar a una persona conocedora de la técnica de la química medicinal para su utilización y uso, tal como sigue:

Resolución del d1-2',6'-pipecoloxiliduro.

20. La primera fase de esta resolución se llevó a cabo al hacer reaccionar el d1-2',6'-pipecoloxiliduro con ácido 0,0-dibenzoil-d-tartárico para formar una mezcla de las sales diastereoisómeras, principalmente, dextro-2',6'-pipecoloxiliduro 0,0-dibenzoil-d-tartrato y levo-2',6'-pipecoloxiliduro 0,0 dibenzoil-d-tartrato.
25. Esta reacción se llevó a cabo preferentemente al mezclar los reactivos en un disolvente apropiado, por ejemplo en etanol hirviente al 95% y quitando después el disolvente. A continuación la mezcla se trató con acetona hirviente para disolver la sal levo-isómera y reco-
30. giendo el dextro-2',6'-pipecoloxiliduro 0,0-dibenzoil-d-tartrato insoluble en acetona. El isómero levo-2',6'-pipecoloxi-

16 MAY.



liduro 0,0-dibenzoil-d-tartrato se aisló de la solución de acetona quitando toda la acetona o preferentemente una parte de la misma y recogiendo la sal cristalizada. El tratamiento de las sales diastereoisómeras separadas con una base inorgánica por ejemplo amoniaco acuoso o hidróxido de un metal alcalino, proporcionó el correspondiente dextro-2',6'-pipecoloxiliduro y levo-2',6'-pipecoloxiliduro.

Butilación del dextro y levo-2',6'-pipecoloxiliduro.

Esta reacción se llevó a cabo tratando cada isómero óptico con n-butiraldeido en condiciones de hidrogenación catalítica. La reacción se llevó a cabo de modo conveniente en un disolvente apropiado, por ejemplo etanol, bajo moderadas presiones de hidrógeno, por ejemplo, 5-100 libras pulgada cuadrada, en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo paladio sobre carbón, óxido de platino y similares. Esta hidrogenación catalítica se llevó a cabo preferentemente en un medio suavemente ácido, convenientemente efectuado utilizando una pequeña cantidad de ácido acético. Opcionalmente, la butilación se puede llevar a cabo por calentamiento, con agitación, de cada isómero óptico con un haluro de n-butilo, por ejemplo, bromuro, en un disolvente adecuado, por ejemplo n-butil alcohol o dimetilformamida, en presencia de un agente de unión de ácidos, por ejemplo carbonato potásico.

Resolución del d1-1-n-butyl-2',6'-pipecoloxiliduro.

Esta resolución se efectuó tratando una solución en acetona de d1-1-n-butyl-2',6'-pipecoloxiliduro-d-tartrato con dextro 1-n-butyl-2',6'-pipecoloxiliduro-d-tartrato, agitando aproximadamente a 25°C. la mezcla resultante que contiene un precipitado viscoso hasta la solidificación del precipitado, recogiendo el dextro-1-n-butyl-2',6'-pipecoloxiliduro-d-tartrato insoluble en acetona y evaporando el filtrado de acetona

16 MAY.



para conseguir el isómero levo-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro-d-tartrato. El d-tartrato isómero puede purificarse posteriormente por recristalización a partir de un disolvente apropiado, por ejemplo alcohol isopropílico y puede convertirse, tal como

5. se ha dicho, antes a las correspondientes bases isómeras que a su vez, se convierten inmediatamente en sus respectivas sales de ácido de adición, por ejemplo, cloruros, por reacción con el ácido apropiado.

La resolución del d1-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro

10. se efectuó al tratar una solución caliente en propanol-2 de d-tartrato de d1-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro con dextro-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro d-tartrato, permitiendo que la solución se enfríe a la temperatura ambiente (cerca de 25-28°C.) con agitación ocasional, recogiendo el tartrato-d-ba-
15. se-d en precipitado cristalino, añadiendo ácido tartárico-d al filtrado, calentando y agitando hasta que se disuelve, tratando la solución caliente con levo-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro-d-bitartrato, agitando la solución mientras que se la deja enfriar a la temperatura ambiente y recogiendo del precipi-
20. tado cristalino 1-base-d-bitartrato que en si mismo es útil como agente farmacéutico o si se desea, se prueba entonces con una base inorgánica, por ejemplo amoniaco, hidróxido de metal alcalino, etc., para proporcionar levo-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro. Esta base puede entonces ser convertida en otras
25. sales aceptables farmacéuticamente, por ejemplo cloruros.

Las estructuras químicas de los compuestos de esta invención se establecen por el modo de preparación y se confirman por sus datos espectrales infrarrojos y análisis elementales.

30. El modo mejor para llevar a cabo la invención quedará dispuesto como sigue:

16 MAY



A.- Resolución de la d1-2',6'-pipecoloxiliduro.

1.- Aislamiento del dextro-2',6'-pipecoloxiliduro

0,0-dibenzoil tartrato-d y conversión en dextro-2',6'-pipeco-

loxiliduro. Una mezcla de 15 gramos de d1-2',6'-pipecoloxilidu-

5. ro (punto de fusión 116-118°C.) con 11,9 gramos de ácido 0,0-di-
benzoil-d-tartárico se diluyó en 400 ml. de etanol hirviendo
al 95%, proporcionando un sólido insoluble cerúleo que no se
pudo hacer cristalino hirviendo durante varias horas. A conti-
nuación, el total de la mezcla se liberó de etanol por evapo-
10. ración en vacío con agitación. El residuo se diluyó en 250 ml.
de acetona hirviendo hasta que llegó a ser cristalino, después
de lo cual se recogió la parte sólida a 25°C. para proporcionar
una fracción de 20 gramos con punto de fusión de 160 a 175°C.
(El licor de acetona se guardó para recuperación del levo isó-
15. mero, ver ejemplo A-2 siguiente). La fracción sólida de 20
gramos se diluyó en 500 ml. de etanol puro, hirviendo y se fil-
tró en caliente de una pequeña porción de material insoluble.
El filtrado se conservó a 25°C. durante una hora con agitación
ocasional y rascando las paredes del recipiente para proporcio-
20. nar 4,5 gramos de dextro-2',6'-pipecoloxiliduro 0,0-dibenzoil
d tartrato, de punto de fusión comprendido entre 189 y 190°C.
Esta sal diastereoisómera se hidrolizó a la base dextrógira
disolviéndola en 20 ml. de agua, haciendo básico con solución
acuosa de amoniaco al 28% y extrayéndola con eter. El extracto
25. de eter se evaporó para quitar el eter y el residuo fué cris-
talizado a partir de 10 ml. de alcohol isopropílico, propor-
cionando 0,5 gramos de dextro-2',6'-pipecoloxiliduro, de punto
de fusión 131 a 132°C. Esta dextro-base se disolvió en 10 ml.
de alcohol isopropílico y se trató con 0,20 ml. de ácido clo-
30. rídrico concentrado. El enfriamiento a 5°C. y el rascado pro-
dujeron la cristalización. El precipitado se recogió y se lavó

16 MAY.



sucesivamente con alcohol isopropílico y eter para proporcionar 0,55 gramos de dextro-cloruro de 2',6'-pipecoloxiliduro de punto de fusión 305°C. y $[\alpha]_D^{25}$ (1% en H₂O) = + 41,4°.

2.-Separación del levo-2',6'-pipecoloxiliduro 0,0-di-

5. benzoil-d-tartrato y conversión en levo-2',6'-pipecoloxiliduro.

El líquido de resolución antedicho en acetona se evaporó hasta aproximadamente 75 ml., se enfrió y agitó para inducir la cristalización. El precipitado resultante se recogió para proporcionar 2,4 gramos de levo-2',6'-pipecoloxiliduro 0,0-dibenzoil-

10. -d-tartrato, con un punto de fusión alrededor de 250°C. Una cierta parte de esta sal se hidrolizó a la base levógira, con amoniaco en solución acuosa al 28% tal como se ha descrito anteriormente y la base levógira cristalizó a partir del alcohol isopropílico para proporcionar levo-2',6'-pipecoloxiliduro de
15. punto de fusión 131-132°C. el cual con la adición de la base d antedicha bajó a 115-120°C.

B.- Butilación de los dextro y levo-2',6'-pipecoloxiliduro.

- 1.- Dextro isómero.- Una solución de 0,46 gramos de
20. dextro-2',6'-pipecoloxiliduro en 100 ml. de alcohol etílico con 5 ml. de ácido acético y 2 ml. de n-butiraldeido fué agitado, a una presión de 40 libras pulgada cuadrada de hidrógeno, con 2 gramos de paladio sobre carbón al 10% durante 5 horas, hasta alcanzar la admisión calculada de hidrógeno. De esta solución se
25. recuperó la dextro-base por evaporación, tratamiento del residuo con solución acuosa diluida de hidróxido sódico y extracción con eter. La restante dextro-base sólida cuando se evaporó el eter ascendía a 0,3 gramos; ésta se disolvió en 10 ml. de acetona y se trató con 0,1 gramos de ácido tartárico-d para
30. proporcionar 0,3 gramos de dextro-1-n-butyl-2',6'-pipecoloxiliduro d-tartrato cristalino, de punto de fusión 175-180°C.



2.- Se prepara el levo-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro según el procedimiento del ejemplo B-1 utilizando levo-2',6'-pipecoloxiliduro en vez del dextro isómero.

5. C.- Resolución del d1-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro a partir de la acetona.

10. 1.- Separación del dextro-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro. Se trató una solución conteniendo 45 gramos de d1-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro y 23 gramos de ácido d-tartárico en 1.500 ml. de acetona, con unos cuantos cristales de dextro-
15. -1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro d-tartrato (preparado en el ejemplo B-1). Un precipitado viscoso separado y la mezcla resultante se agitó a 25°C. hasta que el precipitado se solidificó gradualmente. El sólido fué recogido y diluido en 100 ml. de acetona hirviendo. La mezcla se enfrió y filtró para propor-
20. cionar 25 gramos de la fracción cristalina que tenía un punto de fusión de 110 a 160°C. Esta se disolvió en 150 ml. de alcohol isopropílico hirviendo y la solución se dejó cristalizar lentamente durante varias horas 25°C. El precipitado se recogió, se lavó con alcohol isopropílico y después con acetona para pro-
25. porcionar 10,2 gramos de dextro-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro d-tartrato de punto de fusión 181-183°C. Esta sal de dextro-tartrato se hidrolizó a su base disolviendo la sal en 100 ml. de agua y tratando la solución con 5 ml. de amoniaco acuoso al 28%. La base se extrajó con eter (tres porciones de 50 ml.) y
30. el eter se destiló in vacuo para dejar 7,6 gramos de dextro-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro de punto de fusión 110°C. Esta base se disolvió en 50 ml. de alcohol isopropílico y se añadió a la solución 2,5 ml. de ácido clorhídrico concentrado. El disolvente se destiló in vacuo y el residuo cristalino se recri-
talizó a partir de 35 ml. de alcohol isopropílico para proporcionar 7,0 gramos de cloruro de dextro-1-butil-2',6'-pipecolo-

16 MAY.



xiliduro de punto de fusión 258°C.; $[\alpha]_D^{25}$ (2%, peso/vol., agua) = + 12,7°. Un punto de fusión mixto con cloruro de d-1-n-butyl-2',6'-pipecoloxiliduro fué de 242-248°C.

Análisis.— Calculado: $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl$: N, 8,62; Cl, 10,92

5. Encontrado: N, 8,71; Cl, 10,92

2.- Aislamiento del levo-1-n-butyl-2',6'-pipecoloxi-

liduro. Los diversos líquidos del ejemplo C-1, es decir, medio de reacción en acetona, medio de recristalización en alcohol isopropílico y lavados con acetona, se combinaron y evaporaron

10. in vacuo para proporcionar un residuo que era predominantemente levo-1-n-butyl-2',6'-pipecoloxiliduro d-tartrato. Cuando este residuo se disolvió en 200 ml. de agua y se hizo básico con un exceso de amoníaco acuoso al 28%, se separó un sólido que se recogió y secó para proporcionar 12 gramos de levo-1-n-butyl-
15. -2',6'-pipecoloxiliduro. Esta base se disolvió con 6,2 gramos de ácido l-tartárico en trescientos ml. de acetona. La cristalización se indujo rápidamente rascando. Después de varias horas permaneciendo a 25°C., el precipitado cristalino se recogió y purificó diluyéndose inicialmente en 300 ml. de acetona hir-
20. viendo y luego recristalizándolo a partir de 60 ml. de alcohol isopropílico para proporcionar 8,2 gramos de levo-1-butyl-2',6'-pipecoloxiliduro l-tartrato de punto de fusión 183°C. Este l-tartrato se hidrolizó tal como en el ejemplo C-1 para la d-base-d-tartrato, disolviéndolo en 100 ml. de agua y tratando
25. la solución con 5 ml. de amoníaco acuoso al 28% para suministrar 5 gramos de levo-1-n-butyl-2',6'-pipecoloxiliduro, de punto de fusión 137-138°C. después de la cristalización a partir del éter. Se convirtió en su cloruro al disolverlo en alcohol isopropílico y tratando la solución con un ligero exceso de ácido
30. clorhídrico concentrado. Enfriando esta solución y conservándola a 5°C. durante varias horas se consiguió un preci-

16 MAY.



se lavó bien con agua y luego con n-hexano se secó a 60°C. y se recristalizó de propanol-2 (cerca de 1 litro) para proporcionar 120 gramos de producto casi puro, el cual se recristalizó otra vez a partir del acetato de isopropilo para proporcionar 109 gramos de levo-1-n-butyl-2',6'-pípecoloxiliduro de punto de fusión 135-137°C. A una solución de 145 gramos de levo-1-n-butyl-2',6'-pípecoloxiliduro en 1.200 ml. de propanol-2 se añadieron 43 ml. de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se enfrió a 5°C. El precipitado cristalino resultante se recogió y se secó a 70°C. in vacuo para proporcionar 116 gramos del cloruro de levo-1-n-butyl-2',6'-pípecoloxiliduro de punto de fusión 255-257°C. La concentración y enfriado de las aguas madre proporcionó otra recogida de 31,5 gramos de dicho cloruro de punto de fusión 255-258°C.

15. El arriba mencionado levo-1-n-butyl-2',6'-pípecoloxiliduro d-bitartrato utilizado como elemento tratante se preparó tal como sigue: Se disolvió una porción de 0,288 gramos de levo-1-n-butyl-2',6'-pípecoloxiliduro (preparada en el ejemplo C-2) se disolvió con 0,15 gramos de ácido d-tartárico en 5 ml. de propanol-2, calentando. Al enfriar la solución y rascar las paredes del receptáculo de vidrio con una varilla de vidrio, se separó un precipitado cristalino. Se recogió el precipitado y se lavó con una cierta cantidad de propanol-2 y de eter y se secó a 60°C. para proporcionar 0,2 gramos de levo-1-n-butyl-2',6'-pípecoloxiliduro d-bitartrato de punto de fusión 114-117°C.

El antedicho levo-1-n-butyl-2',6'-pípecoloxiliduro y el dextro-1-n-butyl-2',6'-pípecoloxiliduro en forma de sus cloruros se probaron por inyección intradérmica en cobayas para determinar la duración de la anestesia producida. Se llevaron a cabo dos experimentos, utilizando diez animales por

16 MAY.



dosis. En cada animal se hizo una rayadura o pincelada con el levo-isómero (0,25%, peso/vol.) y una segunda con el dextro-isómero (0,25%, peso/vol.). En un experimento se añadió epinefrina (1:200.000, peso/vol.) a ambas soluciones. Los resultados que se presentan en la subsiguiente anestesia producida por el levo-isómero eran aproximadamente 45% más largos. En la tabla se designa con dextro el cloruro de dextro-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro y con levo el cloruro de levo-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro.

10.

<u>Experi- mento</u>	<u>Solución Acuosa(0,25%)</u>	<u>Nº de Cobayas</u>	<u>Duración media de la anestesia.</u>	
			<u>Minutos</u>	<u>Por cien dextro = 10</u>
1	<u>dextro</u>	10	58	100
	<u>levo</u>		85	146
	<u>dextro + epinefrina^a</u>	10	170	100
15.	<u>levo + epinefrina^a</u>		244	143

=====
a) 1:200.000 (peso/vol.).

Asimismo el levo-1-n-butil-2',6'-pipecoloxiliduro cuando se probó subcutáneamente en ratones se encontró que era significativamente menos tóxico que su dextro-isómero y la forma racémica. Los valores LD₅₀ en mg/kg. se encontraron los siguientes:

25.

	<u>24 horas</u>	<u>7 días</u>
<u>levo-isómero</u>	122 [±] 15	106 [±] 17
<u>dextro-isómero</u>	42 [±] 4	42 [±] 4
forma racémica	61 [±] 8	61 [±] 8

La mortalidad por dosis fué la siguiente:

30.

<u>Isómero</u>	<u>mg/kg.</u>	<u>Mortalidad a las</u>	
		<u>24 horas</u>	<u>7 días</u>
<u>levo</u>	50	0/10	1/10
"	79,4	0/10	0/10

16 MAY. 1958



	<u>Isómero</u>	<u>mg/kg.</u>	<u>Mortalidad a las</u>	
			<u>24 horas</u>	<u>7 días</u>
	<u>levo</u>	126	7/10	7/10
	"	200	10/10	10/10
5.	<u>dextro</u>	25	0/10	0/10
	"	39,8	3/10	3/10
	"	63,1	10/10	10/10

Todo cuanto no afecte, altere, cambie o modifique la esencia del procedimiento descrito, será variable a los efectos de la actual Patente.

N O T A.

Se reivindica como objeto de esta Patente de invención:

1.-Un procedimiento para la preparación de levo-1-n-butyl-2',6'-pipecoloxiliduro, que comprende reaccionar el d1-2',6'-pipecoloxiliduro con ácido 0,0-dibenzoil tartárico-d para formar una mezcla de los 0,0-dibenzoil-d-tartratos diastereoisómeros, tratando dicha mezcla con acetona hirviendo, separando la sal insoluble en acetona de dextro-2',6'-pipecoloxiliduro y aislando la sal de levo-2',6'-pipecoloxiliduro de la solución de acetona resultante.

2.-El propio procedimiento, que comprende la reacción del d1-2',6'-pipecoloxiliduro con ácido 0,0-dibenzoil-d-tartárico para formar una mezcla de 0,0-dibenzoil-d-tartratos, diastereoisómeros tratando dicha mezcla con acetona hirviendo separando la sal dextro-2',6'-pipecoloxiliduro, insoluble en acetona, aislando la sal levo-2',6'-pipecoloxiliduro de la solución de acetona resultante, generando la base levo del 2',6'-pipecoloxiliduro a partir de su 0,0-dibenzoil-d-tartrato y butilando dicha base para formar levo-1-n-butyl-2',6'-pipecoloxiliduro.

3.-El propio procedimiento, que comprende el trata-



- miento de una solución en acetona o propanol-2 de d1-1-n-butil-2',6'-pípecoloxiliduro d-tartrato con dextro-1-n-butil-2',6'-pípecoloxiliduro d-tartrato, separando el dextro-1-n-butil-2',6'-pípecoloxiliduro cristalino resultante y evaporando la
5. solución de acetona para proporcionar levo-1-n-butil-2',6'-pípecoloxiliduro d-tartrato o tratando el filtrado de propanol-2 con ácido tartárico-d, tratando con levo-1-butil-2',6'-pípecoloxiliduro d-bitartrato y separando el levo-1-n-butil-2',6'-pípecoloxiliduro d-bitartrato cristalino resultante.
10. 4.-El propio procedimiento, que comprende el tratamiento de una solución en acetona o en propanol-2 de d1-1-n-butil-2',6'-pípecoloxiliduro d-tartrato con dextro-1-n-butil-2',6'-pípecoloxiliduro d-tartrato, separando el dextro-1-n-butil-2',6'-pípecoloxiliduro d-tartrato cristalino resultante o bien
15. evaporar la solución de acetona para proporcionar levo-1-n-butil-2',6'-pípecoloxiliduro d-tartrato o tratando el filtrado de propanol-2 con ácido tartárico-d, tratando posteriormente con levo-1-n-butil-2',6'-pípecoloxiliduro d-bitartrato y separando el levo-1-n-butil-2',6'-pípecoloxiliduro d-bitartrato
20. cristalino resultante y posteriormente el paso de generar la base del levo-1-n-butil-2',6'-pípecoloxiliduro a partir de su d-tartrato o d-bitartrato.

Sean cuales fueren las circunstancias que concurran en la esencialidad de la Patente de invención, definida en las

25. anteriores reivindicaciones, cuyo objeto es:

5.-"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LEVO-1-N-BUTIL-2',6'-PIPECOLOXILIDURO".

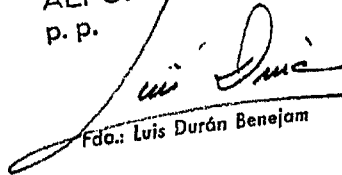
Consta la presente memoria de diecinueve hojas foliadas mecanografiadas por una sola cara.

16 MAY. 1968 

Barcelona, 16 MAY. 1968

P.A. de STERLING DRUG INC.,

ALFONSO DURÁN
p. p.


Fdo.: Luis Durán Benejam

mc*