



361973

Cas G.234/a

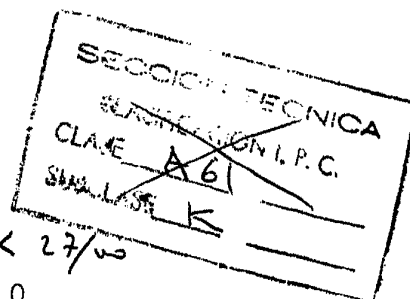
C07D 29/16, C07B 19/00,

C07D 29/24 A 61 K 27/00

CERTIFICADO

DE

ADICION



por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 336.375 por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LA BASE RACEMICA DEL DIFENILACETATO DE 1,ALFA,ALFA-TRIMETIL-2-PIPERIDILCARBINOL", a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, residente en MILAN (Italia).

. = .

- Este invento se refiere a un procedimiento para la separación de antipodas opticos biologicamente activos. Mas particularmente, se han separado los antipodas opticos de la base racemica del difenilacetato de 1,alfa,alfa-trimetil-2-
5. -piperidilcarbinol, el cual se ha descrito y reivindicado en la patente principal nº 336.375 titulada "Procedimiento para la preparación de difenilacetato 1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol" de la peticionaria. En dicha patente se describe y reivindica la preparación de difenilacetato de 1,alfa,alfa-
10. -trimetil-2-piperidilcarbinol a partir de alfa,alfa-dimetil



-2-piridilcarbinol, que primeramente se hidrogena, se somete a la acción del formaldehio y luego se esterifica.

Se describe además la actividad farmacológica del compuesto anterior, que puede clasificarse entre las substancias de actividad anestésica.

5.

Se ha descubierto ahora, y este es el objeto del invento, que por separación de la base racémica del difenilacetato de 1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol en los dos antípodas ópticos resulta evidente que la forma D(+) tiene actividad anestésica local superior y toxicidad inferior a la de la respectiva base racémica.

10.

Los dos enantiómeros que se separan son substancias farmacológicamente activas, capaces de bloquear la transmisión de los impulsos en las fibras nerviosas: tal característica los hace útiles como anestésicos locales.

15.

La actividad específica de los compuestos de este invento se ha ensayado por los métodos siguientes:

a) Anestesia de superficie: Se ha seguido la técnica de la anestesia de la mucosa conjuntiva en el cobayo, a base de la desaparición del reflejo corneal (Chance M.R.A., Lobstein, H., J.Pharm. exp. Ther. 82, 203, 1944) sub-

20.

b) Anestesia de infiltración: Se ha seguido la técnica de anestesia intradérmica en el cobayo, a base de la desaparición del reflejo de horripilación (Bulbring E., Wajda J. : J. Pharmacol, exp. Ther. 85, 78, 1945).

25.



- c) Anestesia de conducción: Se ha seguido la técnica de la anestesia troncular del nervio ciático en la rata, a base de la desaparición de la actividad muscular del miembro (Shackell L.F., Anesthesia and Analgesia, 14, 20, 1935; Loomis T.A., Spielmeier R., Yale Y., Biol. Med. 18, 165, 1946).

- En todos los casos se utilizaron concentraciones graduales adecuadas de los dos antídotos ópticos del difenilacetato de 1,alfa,alfa-trimetil-piperidilcarbinol, disueltos en solución fisiológica, o sea solución al 8,5% de cloruro sódico, repitiendo las determinaciones en un número de animales adecuado para obtener una evaluación estadística correcta de los datos. Tal evaluación se efectuó por el método de los probits (Finney, D.J. Probit Analysis, 1952, Cambridge University Press, Londres).

- En la Tabla 1 se exponen las concentraciones eficaces medias (CE_{50}) del difenilacetato de D(+)-1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol y del difenilacetato de L(-)-1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol. Como sustancia de comparación se utilizó la base racémica del difenilacetato de 1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol.

La concentración eficaz media (CE_{50}) de una sustancia significa la concentración del producto, expresada en mg/ml, que reduce a la mitad la reacción biológica.



TABLA 1

Compuesto	EC ₅₀ en mg/ml		
	Actividad de superficie (en el cobayo)	Actividad de infiltración (en el cobayo)	Actividad de conducción (en la rata)
5. Difenilacetato de D(+)-1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol	0,60	0,50	1,10
10. Difenilacetato de L(-)-1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol	0,95	0,68	1,51
15. Difenilacetato de 1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol	0,85	0,61	1,39

El estudio de los datos expuestos en la Tabla 1 muestra que la actividad del compuesto difenilacetato de D(+)-1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol es claramente superior a la de la respectiva base racémica. La toxicidad aguda se ha determinado en el ratón albino por medio de un solo tratamiento con dosis graduales de los compuestos en examen, por vía endovenosa o vía subcutánea.

El cálculo de la dosis letal media (DL₅₀), o sea



de la cantidad de producto necesaria para exterminar el 50% de los ratones tratados, se efectuó por el método ya citado de los probits.

5. En la Tabla 2 se exponen los valores de la DL_{50} , expresados en mg de producto por Kg de peso del animal, obtenidos por administración endovenosa y subcutánea.

Tabla 2

	Compuesto	DL_{50} Via endovenosa (límites)	DL_{50} Via subcutánea (límites)
10.	Difenilacetato de D(+)-1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol	34,1 (32-36)	400 (328-502)
15.	Difenilacetato de L(-)-1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol	26,3 (24-29)	250 (201-273)
	Difenilacetato de 1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol	29 (24-35)	288 (253-336)

20. Resulta evidente que el difenilacetato de D(+)-1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol es menos tóxico que su base racémica; esta disminución de la toxicidad se



hace particularmente manifiesta cuando el compuesto se administra por vía subcutánea.

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar el invento, sin limitarlo.

5. EJEMPLO 1

Difenilacetato de L(-)-1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidil-
-carbinol

- Se disuelven en 313 cc de isopropanol 22,6 g (0,064 moles) de difenilacetato de 1,alfa,alfa-trimetil-2-
10. -piperidilcarbinol (base racémica) y se añaden a la solución 9,6 g (0,064 moles) de ácido D(+)-tartárico y 34 cc de agua. Se calienta hasta disolución completa y luego se deja cristalizar despacio en un matraz sumergido en un baño termoregulado a 45°C. Se obtienen cristales romboidales y transparentes de D(+)-tartrato de difenilacetato de L(-)-1,alfa,alfa-
15. -trimetil-2-piperidilcarbinol, fundente a 110-112°C, $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ \pm 0,1$ (c = 1,5% en agua). Se alcaliniza con hidróxido sódico 2N la solución acuosa de tartrato, se extrae con éter la base libre y se trata ésta con una solución de ácido
20. clorhídrico en éter. Se obtiene clorhidrato de difenilacetato de L(-)-1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidil-carbinol, que, cristalizado en benceno, funde a 160-162°C, $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$ (c = 1% en agua).



EJEMPLO 2

Difenilacetato de D(+)-1,alfa, alfa-trimetil-2-piperidil-carbinol

- Se secan en vacio las aguas madres obtenidas de la filtración del primer enantiómero. Se disuelve el residuo en agua, se alcaliniza la solución con hidróxido sódico 2N
5. (fenolftaleina) y se extrae con éter. Los extractos, secados sobre sulfato sódico anhidro, se secan en vacio. Se seca por completo el residuo amorfo, se le pesa y se le hace reaccionar con la cantidad equimolecular de ácido L(-)-tartárico en isopropanol-agua, de la manera que se ha descrito
10. antes. Dejando cristalizar despacio a 45°C, se obtienen cristales romboidales y transparentes del enantiómero L(-)-tartrato de difenilacetato de D(+)-1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidil-carbinol, fundentes a 110-112°C; $[\alpha]_D^{20} = 0^{\circ} \pm 0,1$ (c = 1,5% en agua). Se disuelven en la cantidad
15. más pequeña posible de agua los cristales de L(-)-tartrato de difenilacetato de D(+)-1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol, se añade a la solución asi obtenida hidróxido sódico 2-n, hasta reacción alcalina a la fenolftaleina, y luego se extrae con éter. Se reunen los extractos etéreos, se
20. secan sobre sulfato sódico anhidro y luego en vacio, se disuelve el residuo en metanol anhidro y se añade a la solución, hasta reacción ácida al rojo congo, una solución de ácido clorhídrico en éter anhidro. Se seca en vacio, se



- recoge con benceno anhidro y se vuelve a secar en vacio. La espuma residual, disuelta en la cantidad más pequeña posible de benceno anhidro, deja separar, con el enfriamiento, el clorhidrato de difenilacetato de D(+)-1,alfa,alfa-trimetil-
5. -2-piperidilcarbinol, que funde a 160-162°C, $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$ (c = 1% en agua).



N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la demanda de patente italiana nº 24494 A/67 del 29 de Diciembre de 1.967.

5. 1.- Mejoras en el objeto de la patente principal nº 336.375 por "Un procedimiento para la preparación de la base racémica del difenilacetato de 1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol", esencialmente para su separación en sus antipodas ópticas, caracterizadas por hacerse reaccionar el difenilacetato de 1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidil-carbinol con ácido tartárico activo y separarse por cristalización las dos formas enantiomorfas.
10. 2.- Mejoras en el objeto de la patente principal nº 336.375 por "Un procedimiento para la preparación de la base racémica del difenilacetato de 1,alfa,alfa-trimetil-2-piperidilcarbinol.
- 15.

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

Madrid a, 28 de Diciembre de 1.968

p.a.

J. B. JAIMÉ ISERRA
Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ