

223286

19



223286

PATENTE DE INVENCION

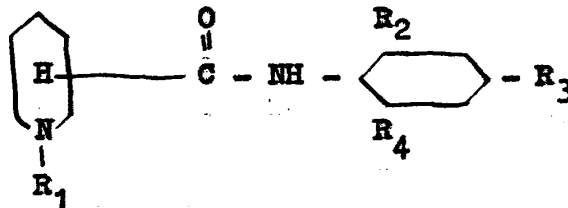
por 20 años

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE AMIDAS N-ALQUIL PIPERIDIN MONOCARBOXILICAS", a favor de Aktiebolaget Bofors, de nacionalidad sueca, domiciliada en Bofors (Suecia). Con prioridad de la Patente sueca nº 6685/54, presentada en 21 de julio de 1954.

=====

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un método para producir amidas piperidín carboxílicas de la siguiente fórmula general:



En esta fórmula R<sub>1</sub> indica un grupo alquilo, R<sub>2</sub> un grupo alquilo inferior o un átomo de cloro, R<sub>3</sub> un



átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi y R<sub>4</sub> un átomo de cloro, de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi. Alternativamente R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> también pueden ser hidrógenos simultáneamente. Compuestos de la fórmula general arriba indicada no han sido descritos en la literatura química.

Dichas amidas han demostrado ser excelentes anestésicos locales con toxicidad reducida en relación a su eficacia.

Según el presente invento los mencionados compuestos se preparan hidrogenando las correspondientes amidas piridin carboxílicas. Estas a su vez son convenientemente preparadas haciendo reaccionar de manera corriente un haluro piridin monocarboxílico con una amina aromática, preferentemente en un disolvente orgánico. La amida así obtenida se hidrogena catalíticamente y a continuación se alquila el nitrógeno que va ligado al anillo. La hidrogenación puede llevarse a cabo con catalizadores corrientes de hidrogenación, en solución acuosa sobre una sal por ejemplo el clorhidrato, o en disolvente orgánico sobre la amida libre. La reacción se desarrolla óptimamente en solución alcohólica en presencia de dos moles de ácido acético, o en ácido acético glacial sólo, utilizando esponja de platino como catalizador. La hidrogenación tiene lugar entonces fácilmente a 2-5 atmósferas y a la temperatura de 50-80°C. Completada la hidrogenación se separa el catalizador por succión y entonces en caso de que se use alcohol como disolvente, se añade NaOH en forma de solución acuosa al 40-50% en cantidad equivalente al ácido acético utilizado. Se obtiene precipitación completa del



acetate sódico añadiendo igual volumen de éter. Separado el acetate por filtración y evaporado a sequedad se obtiene la amida hidrogenada en estado casi completamente puro. Cuando se utiliza acético glacial como disolvente se añade una cantidad de clorhídrico concentrado equivalente a la amida y se evapora a sequedad. El clorhidrato obtenido se disuelve en agua y se precipita con un alcali.

La alquilación del nitrógeno ligado en el anillo se efectúa muy fácilmente mediante agentes normales de alquilación de la manera corriente. Es notable la ausencia de reacciones secundarias complicadas. La etilación, por ejemplo, puede hacerse calentando a unos 100° C. durante un cuarto a tres horas en exceso de sulfato de dietile. El producto alquilado se precipita entonces con éter, benceno u otro disolvente adecuado, en forma de una sal etil sulfúrica, se decanta la solución y se disuelve el producto en agua purificándole con carbón activado. La base libre se extrae añadiéndole un alcali. Después de separarla por filtración o extraerla y evaporar es suficientemente pura para la preparación de sales. La alquilación se efectúa fácilmente también con otros agentes de alquilación tales como halogenuro de alquile o bien ácido formico y formalina.

Para usos terapéuticos es adecuado utilizar sales de ácidos orgánicos o inorgánicos. Los clorhidratos han resultado ser los más adecuados.

La preparación se ilustra mediante los siguientes ejemplos:

Ejemplo 12 - A una solución de 141,5 partes

223286 19

- 4 -



70 en peso de cloruro de picolinilo en 500 partes en peso de tolueno preparada haciendo reaccionar una suspensión de picolinato de sodio en tolueno, con pentacloruro de fósforo y filtrando luego la solución se añaden bajo violenta agitación 180 partes en peso de 2,6-dimetil anilina. Puede subir la temperatura hasta 80° C. refrigerándose el líquido a continuación.

75 Cesada la reacción se mantiene la temperatura a 80° C. durante una hora y a continuación se extrae dos veces con clorhídrico 10%, la primera con 400 partes en peso, y la segunda vez con cien.

80 La solución clorhídrica se trata entonces con carbón y se precipita con alcali hasta pH 2.5 en cuyo momento precipita en forma cristalina la 2,6-dimetil anilida de pipecolinilo mientras que el exceso de 2,6-dimetil anilina queda en solución. Una vez lavado y secado, se disuelve la 2,6-dimetil anilida de picolinilo en 700 partes en peso de acético glacial. La solución se hidrogena entonces con gas hidrógeno en presencia de 4-5 partes en peso de óxido de platino a 5 atmósferas y 80° C. hasta que haya sido absorbida la cantidad calculada de hidrógeno. Una vez refrigerado, 85 el catalizador se separa por absorción mezolándose luego el filtrado con 100 partes en peso de clorhídrico concentrado y se evapora a sequedad al vacío. El residuo de evaporación se disuelve en 1.000 partes en peso de agua y se trata con carbón una vez ajustado el pH a 5.5 aproximadamente. Adicionando 90 cuidadosamente alcali, se obtiene precipitación cristalina de pipecolinil-2,6-dimetil anilida la cual se separa por filtración se lava con agua y se seca. A 10 par-



tes en peso de pipecolinil-2,6-dimetilanilida se añaden 20 partes en peso de sulfato de dietilo y se calienta a 90-100° C. durante tres horas. Una vez fría, se añaden 200 partes en volumen de éter y se decanta, previa violenta agitación, durante 5-10 minutos. Se repite la operación con otras 100 partes en volumen de éter y la substancia que se precipita en forma de aceite espeso conteniendo cristales se disuelve en agua, se trata con carbón y se precipita con un alcali. Tras lenta precipitación se obtiene 2,6-dimetil anilida de N-etil pipecolinilo en forma cristalina.

Ejemplo 2º - Diez partes en peso de 2,6-dimetil anilida de pipecolinilo, preparada como se ha indicado en el ejemplo 1º, se disuelven en 20 partes en volumen de metanol y se mezclan con 5 partes en peso de carbonato potásico y 5,2 partes en peso de sulfato de dimetile. La solución se filtra y evapora a sequedad una vez mantenida en ebullición a reflujo durante seis horas con agitación. El residuo se disuelve en clorhídrico diluido, se trata con carbón y se precipita con alcali obteniéndose 2,6 dimetil anilida de N-metil pipecolinilo, en forma cristalina.

Ejemplo 3º - 178 partes en peso de clorhidrato de cloruro de nicotinilo se suspenden en 500 partes en peso de benceno seco y se introducen 141,5 partes en peso de 2-cloro-6-metil anilina en las mismas condiciones que en el ejemplo 1º. Una vez separado, lavado y secado el clorhidrato de nicotinil-2-cloro-6-metil anilida se disuelve en agua y se pre-



- 130 cipita en lejía hasta pH 6 después de lo cual se puede filtrar la base precipitada en forma cristalina, con rendimiento casi cuantitativo. Una vez seca se disuelve en 550 partes en peso de alcohol, se mezcla con 120 partes en peso de ácido acético y 4-5 partes
- 135 en peso de óxido de platino hidrogenándolo a continuación a una presión de 2-5 Kg. de presión de hidrógeno gas y 50° C. Cuando no se absorbe más hidrógeno se separa el catalizador por filtración y el filtrado se mezcla con 80 partes en peso de NaOH en
- 140 agua en solución 40-50% y 500 partes en peso de éter. Una vez refrigerado se separa el acetato sódico precipitado y el filtrado se evapora hasta cristalización o directamente hasta sequedad. Diez partes en peso del residuo evaporado directamente a sequedad
- 145 (o del producto cristalizado) se mezclan con 20 partes en peso de sulfato de dietilo y se calienta a 100° C. durante treinta minutos. Llevado a temperatura ambiente, se añaden 40 partes de agua y se le extraen el exceso de sulfato de dietilo mediante un
- 150 disolvente, adecuado por ejemplo éter. Liberada del éter y del sulfato de dietilo, la solución se trata con carbón y se precipita con alcalí, precipitando entonces en forma cristalina la N-etil nipecotinil-2-cloro-6-metil anilida.

155 Ejemplo 4º - Se hace reaccionar una solución de 141,5 partes en peso de cloruro de isenicotinile en 500 partes en peso de tolueno seco, con 121 partes en peso de 2-etil anilina bajo las mismas condiciones que en el ejemplo 1º. Procediendo



- 160 e hidrogenando según el ejemplo 3º, se obtiene isonipecotinil-2-etil anilida. Diez partes de ésta se disuelven en 20 partes en volumen de alcohol n-butílico y se mezclan con 5 partes en peso de carbonato potásico y 5,9 partes en peso de bromuro de n-butilo.
- 165 Tras ebullición a reflujo diez horas agitando se refrigera la solución, se filtra y evapora a sequedad. El residuo se disuelve en clorhídrico diluido, se trata con carbón y se precipita con alcali obteniéndose en forma cristalina la N-n-butil isonipecotinil-2-etil anilida.
- 170

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 .

- 175 Se reivindica como objeto de esta Patente de invención:

1 - Un procedimiento para la fabricación de amidas N-alkil piperidin monocarboxílicas, de fórmula general:



- 180 en la que R<sub>1</sub> indica un grupo alquilo, R<sub>2</sub> un grupo alquilo inferior o un átomo de cloro, R<sub>3</sub> un átomo de hidrógeno, grupo hidroxil, alquilo inferior o alcoxi, y R<sub>4</sub> un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo alquilo inferior, o alcoxi, o R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>
- 185 indican simultáneamente hidrógeno, este procedimiento se caracteriza porque la correspondiente amida



piridin monocarboxilica se somete a una hidrogenación que va acompañada de alquilación del nitrógeno del anillo en forma corriente.

- 190 2 - El propio procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar cloruro de picolinilo con 2,6 dimetil anilina, hidrogenándose a continuación la picolinil 2,6-dimetil anilida para obtener pipecolinil 2,6-dimetil anilida la
- 195 cual se hace reaccionar con sulfato de dietile dando de la N-etil pipecolinil 2,6-dimetil anilida.
- 3 - El propio procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar pipecolinil 2,6-dimetil anilida con sulfato de dimetilo dando la N-metil pipecolinil 2,6-dimetil anilida.
- 200 4 - El propio procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar clorhidrato de cloruro de nicotinilo con 2-cloro-6-metil anilina bajo formación de nicotinil 2-cloro-6-metil anilida la cual se somete a hidrogenación dando lugar al nipecotinil 2-cloro-6-metil anilida que luego se hace reaccionar con sulfato de dietilo formando N-etil nipecotinil-2-cloro-6-metil anilida.
- 205 5 - El propio procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar cloruro de isonicotinilo con 2-etil anilina hidrogenándose la isonicotinil 2-etil anilida para formar isonipecotinil-2-etil anilida que se hace reaccionar con
- 210 bromuro de n-butile dando N-n-butil isonipecotinil-2-etil anilida.
- 215

Sean cuales fueren las circunstancias que

223286

19



- 9 -

220 concurrán en la esencialidad de la Patente de invención definida en las anteriores reivindicaciones, cual objeto es:

6 - "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE AMIDAS N-ALQUIL PIPERIDIN MONOCARBOXILICAS".

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

225 Barcelona, diez y nueve de julio de mil novecientos cincuenta y cinco.

P.A. de Aktiebolaget Bofors,

L. DURÁN  
P. P.