



223287

223287

**PATENTE DE INVENCION**

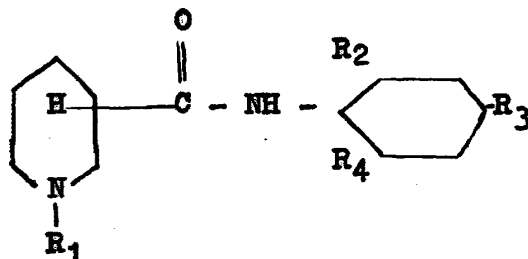
por 20 años

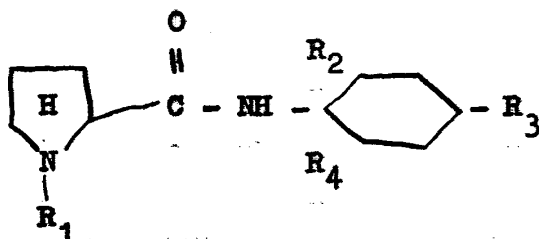
por "UN PROCEDIMIENTO PARA FABRICAR AMIDAS DEL ACIDO N-ALQUIL PIPERIDIN MONOCARBOXILICO Y DEL ACIDO N-ALQUIL PIRROLIDIN  $\alpha$ -MONOCARBOXILICO", a favor de Aktiebolaget Bofors, de nacionalidad sueca, domiciliada en Bofors (Suecia). Con prioridad de la Patente sueca n<sup>o</sup> 3378/55, presentada en 6 de abril de 1955.

=====

**MEMORIA DESCRIPTIVA**

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de amidas de los ácidos N-alquil piperidin monocarboxílico y N-alquil pirrolidin  $\alpha$ -monocarboxílico, y que tienen fórmulas generales como sigue:





5 En estas fórmulas  $R_1$  representa un grupo alquile,  $R_2$  un grupo alquile inferior o un átome de clere,  $R_3$  un átomo de hidrógeno, un oxhidrile, un grupo alquile inferior o un grupo alcoxi, y  $R_4$  un átome de hidrógeno, o de clere, grupo alquile inferior o un grupo alcoxi. Alternativamente  
10  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  pueden representar hidrógeno todos a la vez. Compuestos de fórmula general como se expone arriba no han sido descritos en la literatura química.

15 Estas amidas han demostrado ser anestésicos locales excelentes con toxicidad muy baja en relación con su actividad.

Según el invento estos compuestos se producen haciendo reaccionar de manera conocida un haluro de ácido piperidin monocarboxílico o un halure de ácido pirrolidin  $\alpha$ -monocarboxílico o una de sus sales con una amina aromática. La  
20 reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico y hallándose la amina aromática en exceso.

El átomo de nitrógeno del anillo eterocíclico de la amida así obtenida se alquila entonces utilizando para  
25 ello un agente normal de alquilación. Es notable la ausencia de reacciones secundarias en la alquilación, que darían lugar a complicaciones.

Los haluros de los ácidos piperidin-mono y pirrolidin  $\alpha$ -monocarboxílicce necesarios para la reacción, se preparan convenientemente dispersando el ácido o su clorhidrato en cloruro de acetilo, añadiendo pentacloruro de fósforo a la suspensión. Una vez filtrado y lavado con un di-



solvente anhidro, el haluro está listo para ser utilizado, en cuanto vuelva a ser dispersado de nuevo en un disolvente apropiado, o puede secarse al vacío y guardarse.

35 Estas amidas se utilizan muy adecuadamente para finalidades terapéuticas en forma de sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, preferentemente en forma de clorhidratos.

40 La preparación queda ilustrada por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1 - 170 partes en peso del clorhidrato de cloruro de prolina se suspenden en 1000 partes de acetona añadiéndoles 350 partes de 2-cloro-6-metil anilina, rápidamente tiene lugar la disolución casi completa. La mezcla de  
45 reacción se mantiene en ebullición durante media hora al cabo de la cual el clorhidrato de prolina 2-cloro-6-metil anilida empieza a cristalizar. Una vez enfriado el precipitado se separa por filtración y se lava con acetona. Para una ulterior purificación el precipitado se disuelve en agua, se  
50 ajusta el pH a 5,5 aproximadamente y se extrae la solución con un disolvente adecuado, por ejemplo éter a fin de separar de la solución la 2-cloro-6-metil anilina que la acompaña. Separado el disolvente la disolución acuosa restante se trata con alquitrán y se precipita el producto con  
55 alcali. Se separa el precipitado por evaporación y se seca al vacío. Diez partes en peso de la ahora pura prolina 2-cloro-6-metil anilida se disuelven en dos partes en volumen de n-butanol. Se añaden a esta solución 5 partes en peso de carbonato potásico y 5 partes de n-butil bromuro, manteniendo entonces la mezcla reaccionante a reflujo y bajo  
60 agitación durante doce horas. La solución se separa del bromuro potásico por filtración y se evapora hasta seque-



dad. El residuo después de la evaporación se disuelve en clorhídrico diluido, se trata con alquitrán y se vuelve a precipitar con alcali. La 2-cloro-6-metil anilida de N-n-but

65 til prolina es cristalina y una vez filtrada, lavada y seca-  
da, es suficientemente pura para la preparación de sales.

Ejemplo 2 - 184 partes en peso del clorhidrato del cloruro de ácido piperólico se hacen reaccionar con 363 partes de 2,6-dimetil anilina de manera análoga a como se describe en el ejemplo 1º. Se obtiene 2,6-dimetil anilida del ácido piperólico. Se añaden a 10 partes de este produc

70 te 20 partes de sulfato de dietilo y la mezcla se mantiene al baño de vapor durante tres horas. Una vez refrigerado a temperatura ambiente se añaden 40 partes de agua y se ex-

75 trae el exceso de sulfato de dietilo mediante un disolvente adecuado, por ejemplo éter. Liberada de disolvente y de sul-  
fato de dietilo la solución se trata con alquitrán y se pre-  
cipita con alcali. La 2-6-dimetil anilida del ácido N-etil  
80 piperólico que precipita es cristalina. El precipitado se  
separa por filtración, se lava y se seca.

Ejemplo 3 - 10 partes en peso de 2,6-dimetil anili-  
da del ácido piperólico, preparada como se describe en el  
ejemplo 2º, se disuelven en 20 partes en volumen de metanol  
85 y se añaden 10 partes en peso de sulfato de dimetilo. Se  
mantiene la solución a reflujo durante diez horas y se des-  
tila entonces el metanol al vacío. El residuo se disuelve  
en 40 partes de agua y se precipita con alcali. La base  
que precipita, la cual al principio tiene tendencia a se-  
90 pararse en forma de aceite que luego cristaliza, se separa  
por filtración y se lava. Sin secarla se disuelve en áci-  
do clorhídrico diluido, se trata con alquitrán se reprecipi

223287

- 5 -



ta, se filtra y se lava, de esta forma se obtiene en forma cristalina 2,6-dimetil anilida del ácido N-metil piperídico.

95            Ejemplo 4 - 10 partes en peso de 2,6-dimetil anilida del ácido piperídico, preparada según el ejemplo 2º, se disuelven en 60 partes de tolueno añadiéndose después 6,4 partes de bromuro de ciclopentilo y 5 partes de carbonato potásico. Al cabo de diez horas a reflujo con constante agitación, la solución se filtra y se evapora a sequedad. El  
100            residuo se disuelve en ácido clorhídrico diluido, se trata con alquitrán y se precipita con alcalí, obteniéndose 2,6-dimetil anilida del ácido N-ciclopentil piperídico, cristalina.

Ejemplo 5 - 184 partes en peso del clorhidrato  
105            del cloruro de ácido piperídico se llevan a reacción de manera correspondiente a la descrita en el ejemplo 1º, con 579 partes de 2,6-dimetil 4-n-butoxianilina, obteniéndose la 2,6-dimetil 4-n-butoxianilida del ácido piperídico. Diez partes de ésta se disuelven en 20 partes en volumen de alcohol metílico añadiéndose a esta solución 4,2 partes en  
110            peso de sulfato de dimetilo y 4 partes de carbonato potásico. La mezcla se mantiene a reflujo diez horas bajo agitación, se refrigera, se filtra y se evapora a sequedad. Después de disolver el residuo en clorhídrico diluido, tratarle  
115            con alquitrán y volver a precipitarlo con alcalí se obtiene 2,6-dimetil 4-n-butoxianilida del ácido N-metil piperídico.

Ejemplo 6 - 184 partes en peso del clorhidrato  
              del cloruro de ácido niperídico se hacen reaccionar de forma correspondiente a la descrita en el ejemplo 1º, con 263  
120            partes de 2-etil anilina obteniéndose la 2-etil anilida del ácido niperídico. Diez partes de ésta se disuelven en 20



partes en volumen de alcohol isopropílico. A esta solución se añaden 5.3 partes en peso de bromuro de isopropilo y 5 partes de carbonato potásico. La mezcla se mantiene a reflujo doce horas agitando, se filtra y evapora a sequedad. Disolviendo el residuo en clorhídrico diluido y reprecipitando con alcali se obtiene la base libre de 2-etil anilida del ácido N-isopropil nipecótico.

Ejemplo 7 - 184 partes en peso de clorhidrato del cloruro de ácido nipecótico se hacen reaccionar de forma correspondiente a la descrita en el ejemplo 1<sup>o</sup>, con 2,6-dimetil 4-hidroxianilina. Se obtiene la 2,6-dimetil 4-hidroxianilida del ácido nipecótico, 10 partes de éste se disuelven en 60 partes de tolueno y 6,6 partes de bromuro de ciclohexilo y se añaden a la solución 5 partes de carbonato potásico. La solución se refrigera después de mantenerla diez horas a reflujo con agitación, se filtra y evapora. El residuo se disuelve en clorhídrico diluido, se trata con alquitrán y se reprecipita con alcali. Se obtiene la 2,6-dimetil 4-hidroxianilida del ácido N-cicloexil nipecótico cristalina.

Ejemplo 8 - 184 partes en peso del clorhidrato del cloruro de ácido isonipecótico se hacen reaccionar de modo correspondiente al descrito en el ejemplo 1<sup>o</sup>, con 279 partes de anilina dando lugar a anilida del ácido isonipecótico. 10 partes de ésta se disuelven en 20 partes en volumen de metanol y se añaden 6,2 partes en peso de sulfato de dimetilo y 5,5 partes de carbonato potásico. La mezcla se mantiene a reflujo diez horas agitando, se refrigera, filtra y evapora. Una vez disuelta en clorhídrico diluido, tratada con alquitrán y reprecipitada con alcali se obtiene la anilida del ácido N-metil isonipecó-



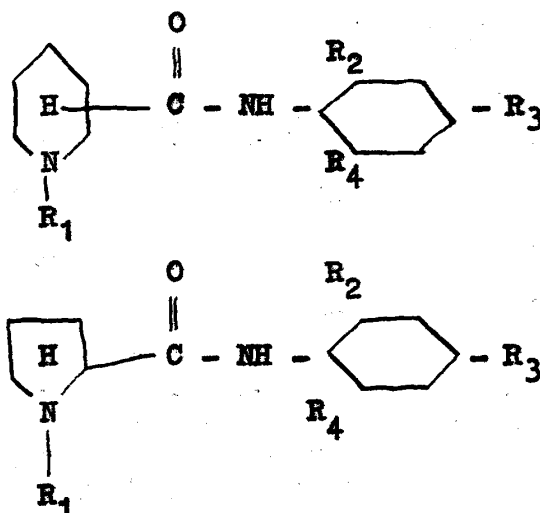
tico en forma cristalina.

155 A los efectos de la actual Patente serán variables todos cuantos detalles no afecten, alteren, cambien o modifiquen la esencia del procedimiento aquí descrito.

N O T A .

160 Se reivindica como objeto de esta Patente de invención:

1 - Un procedimiento para fabricar amidas del ácido N-alquil piperidin monocarboxílico y del ácido N-alquil pirrolidin  $\alpha$ -monocarboxílico, de las fórmulas generales siguientes:



165 en las cuales  $R_1$  representa un grupo alquile,  $R_2$  un grupo alquile inferior o un átomo de cloro,  $R_3$  un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxile, un grupo alquile inferior o un grupo alcoxi,  $R_4$  un átomo de hidrógeno, un grupo alquile inferior, un átomo de cloro o un grupo alcoxi, o en

170 las cuales  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  representan hidrógeno todos a un tiempo, comprendiendo la reacción de un haluro de ácido piperidin monocarboxílico o un haluro de ácido pirrolidin  $\alpha$ -monocarboxílico con una amina aromática en la que  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  representan lo que más arriba se ha descrito,

19 JUL



- 175 seguida esta reacción, por una alquilación del nitrógeno perteneciente al anillo heterocíclico, la cual se lleva a cabo por métodos conocidos.
- 2 - El propio procedimiento según la reivindicación 1, comprendiendo la reacción de clorhidrato de cloruro de
- 180 proline con 2-cloro 6-metil anilina dando la 2-cloro-6-metil anilida de proline la cual se hace reaccionar con bromuro n-butílico para dar lugar a la 2-cloro-6-metil anilida de N-n-butil proline.
- 3 - El propio procedimiento según la reivindicación 1,
- 185 comprendiendo la reacción de clorhidrato de cloruro de ácido piperídico con 2,6 dimetil anilina dando 2,6 dimetil anilida del ácido piperídico la cual se hace reaccionar con sulfato de dietilo para dar lugar a la 2,6 dimetil anilida del ácido N-etil piperídico.
- 190 4 - El propio procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3, comprendiendo la reacción de la 2,6 dimetil anilida del ácido piperídico con sulfato de dimetilo lo cual da la 2,6-dimetil anilida del ácido N-metil piperídico.
- 5 - El propio procedimiento según las reivindicaciones 1
- 195 y 3, comprendiendo la reacción de la 2,6 dimetil anilida del ácido piperídico con bromuro de ciclopentilo lo cual da lugar a la 2,6-dimetil anilida del ácido N-ciclopentil piperídico.
- 6 - El propio procedimiento según la reivindicación 1, com-
- 200 prendiendo la reacción del clorhidrato del cloruro del ácido piperídico con 2,6-dimetil 4-n-butoxianilina dando lugar a la 2,6-dimetil 4-n-butoxianilida del ácido piperídico la cual se hace reaccionar con sulfato de dimetilo obteniéndose la 2,6-dimetil-4-n-butoxianilida del ácido
- 205 N-metil piperídico.



7 - El propio procedimiento según la reivindicación 1, comprendiendo la reacción del clorhidrato del cloruro del ácido nipecótico con 2-etil anilina dando 2-etil anilida del ácido nipecótico, la cual se hace reaccionar con bromuro de isopropilo para dar N-isopropil 2-etil anilida.

8 - El propio procedimiento según la reivindicación 1, comprendiendo la reacción de 2,6 dimetil 4-hidroxianilina con el clorhidrato de cloruro de ácido nipecótico dando 2,6 dimetil 4-hidroxianilida del ácido nipecótico la cual se hace reaccionar con bromuro de cicloexilo para dar 2,6 dimetil 4-hidroxianilida de N-ciclo exilo.

9 - El propio procedimiento según la reivindicación 1, comprendiendo la reacción del clorhidrato del cloruro de ácido isonipecótico con anilina dando anilida del ácido isonipecótico la cual se hace reaccionar con sulfato de dimetilo para dar anilida del ácido N-metil isonipecótico.

Sean cuales fueren las circunstancias que concurren en la esencialidad de la Patente de invención definida en las anteriores reivindicaciones, cual objeto es:

10 - "UN PROCEDIMIENTO PARA FABRICAR AMIDAS DEL ACIDO N-ALQUIL PIPERIDIN MONOCARBOXILICO Y DEL ACIDO N-ALQUIL PIRROLIDIN MONOCARBOXILICO".

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

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

P.A. de Aktiebolaget Bofors,

L. DURÁN  
P. P.