

233177



233177

PATENTE DE INVENCION

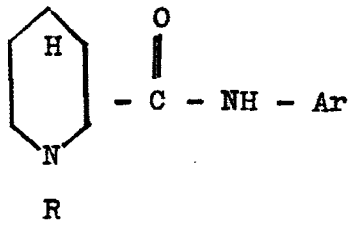
por 20 años

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS DE LOS ACIDOS  $\alpha$ -N-ALQUIL-PIPERIDIN CARBOXILICO Y  $\alpha$ -N-ALQUIL-PYRROLIDIN CARBOXILICO", a favor de Aktiebolaget Bofors, de nacionalidad sueca, domiciliada en Bofors (Suecia). Con prioridad de la Patente sueca n<sup>o</sup> 608/1956, presentada en 23 de enero de 1956.

=====

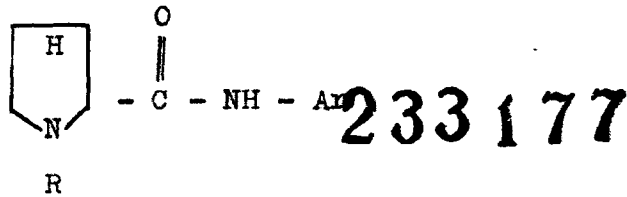
MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparaci3n de amidas del 3cido  $\alpha$ -N-alquil-piperid3n y  $\alpha$ -N-alquil-pyrrolid3n carbox3lico seg3n las f3rmulas:





- 2 -



5. En estas fórmulas R designa un grupo alquilo y Ar un grupo 2-alquil benceno o un 2,6-dialquil benceno.
- Las mencionadas amidas han demostrado ser magníficos anestésicos locales cuyos efectos son notablemente superiores a los de la procaina.
10. La producción según el invento se lleva a cabo encadenando dietilmalonato con  $\gamma$ -bromo butironitrilo a ester dietílico de 3-ciano propil-malónico en forma conocida, o encadenando dietilmalonato con acrilnitrilo a éster dietílico de 2-ciano etil malónico. Mediante reducción con níquel Raney e hidrógeno gas se obtienen, respectivamente un anillo de 7 miembros y otro de 6. El de 7, que consiste en éster etílico del ácido 2-cetohexametilenimina-3-carboxílico, y el anillo de 6 consistente en éster etílico del ácido 2-piperidón-3-carboxílico se cloran ambos en posición 3 con cloruro de sulfurilo. Los productos de cloración obtenidos se llevan a ebullición con clorhídrico y cuando se rompen los anillos y se obtiene clorhidrato de 2-cloro-6-aminocaproico y de 2-cloro-5-aminovalerico respectivamente que se cloran por el
15. procedimiento de Fischer formando cloruros ácidos. Los cloruros ácidos se hacen reaccionar con aminas aromáticas para formar las amidas de los respectivos ácidos.
20. Las cadenas abiertas de las amidas citadas se cierran por acción de hidróxido sódico, formando amida de
25. ácido  $\alpha$ -piperidín carboxílico y del ácido  $\alpha$ -pyrrolidín carboxílico, que a continuación se N-alquilan en el anillo nitrogenado por procedimiento ordinario de alquila-
- 30.



ción, por ejemplo dialquilsulfato o halogenuro de alquilo.

El procedimiento se ilustra mediante los siguientes ejemplos:

35.

Ejemplo 1

182 partes en peso de éster sodiomalónico se encadenan a 148 partes en peso de  $\gamma$ -bromo butironitrilo en alcohol absoluto. Al cabo de 8 horas de ebullición se filtra el bromuro sódico y se separan por destilación con vapor, el etanol y el bromobutironitrilo que no ha reaccionado. El resto se extrae con éter y se seca con sulfato sódico. Se separa el éter por destilación y el residuo se destila al vacío. El punto de ebullición es 135-37° a 1 mm. El éster 3-ciano-propilmalónico obtenido se hidrogena con hidrógeno gas y níquel Raney en una solución de alcohol a 80° y 75 atm. durante 5 horas.

Se destila el alcohol y el residuo que consiste en éster etílico del ácido 2-ceto-hexametilenimin-3-carboxílico se clora con 0,75 partes en peso de cloruro de sulfuro en solución de cloroformo hirviendo durante una hora. El cloroformo se separa por destilación al vacío. El residuo se hierve durante 5 horas con 2 partes de clorhídrico concentrado. Filtrando con carbón y evaporando al vacío se obtiene clorhidrato de 2-cloro-6-aminocaproico en forma de aceite que se hace secar en un secador al vacío. El aceite se clora por proceso Fischer a cloruro ácido que se suspende en acetona y se hace reaccionar con 2 partes de 2,6-xilidina. La solución de acetona se calienta a baño maría durante media hora. Se destila la acetona, el residuo se disuelve en agua y se ajusta el pH a 5,5. El exceso de xilidina se elimina por extracción con éter. Se añade sosa cáustica a la solución acuosa hasta pH 12 y se deja la solución a temperatura ambiente durante algunos

40.

45.

50.

55.

60.



65. días, teniendo lugar el cierre del anillo a pipercoliloxilidida. Se filtran los cristales, se lava la base con agua y se seca. Se lleva a cabo la alquilación calentando a baño maría con 2 partes de dietilsulfato durante 3 horas. Se añade agua y se extrae la solución con éter.
70. Tratada con carbón a pH 5,5 la base precipita en forma de cristales blancos, que se recuperan por filtración y se lavan con agua. La base, que consiste en N-etil pipercolil-2,6-xilidida es de pureza tal que puede ser utilizada en la preparación de sales.

75.

Ejemplo 2

- El éster 2-ciano-etil malónico se hidrata a 2-piperidón-3-carboxílico etilester de manera conocida. Se clora con cloruro de sulfurilo y transforma en clorhidrato de ácido 2-cloro-5-amino valerico hirviendo con clorhídrico. Se clora a cloruro ácido por procedimiento Fischer y se hace reaccionar la suspensión de cloruro ácido en acetona, con 2 partes de 2,6-xilidina. Una vez eliminada la acetona, se disuelve en agua el clorhidrato de 2-cloro-5-amino valeril xiliduro. Se ajusta el pH a 5,5 con sosa cáustica y se elimina el exceso de xilidina por extracción con éter. La solución acuosa se alcaliniza a pH 12 con sosa cáustica y se deja la mezcla durante 2 días en los que se efectúa el cierre del anillo. El propil xiliduro obtenido se extrae con éter. Se seca el éter con sulfato sódico y es eliminado. El residuo se alquila con 1 parte de dimetilsulfato calentando a baño maría durante 5 horas. El residuo se disuelve en agua, se ajusta el pH a 5,5 y se trata la solución con carbón. La base se precipita con sosa cáustica y los cristales se filtran y se lavan. La base obtenida es N-metil-
- 80.
- 85.
- 90.
- 95.



propil 2,6-xilidida y puede utilizarse sin otro tratamiento previo a la preparacion de sales.

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

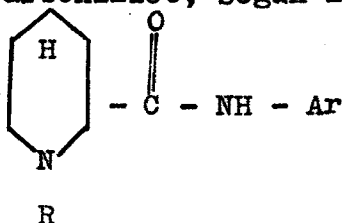
100.

N O T A.

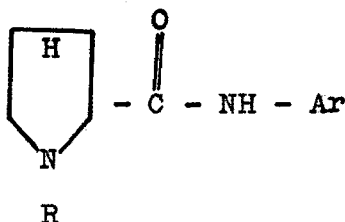
Se reivindica como objeto de esta Patente de invencion:

1. - Un procedimiento para la preparacion de amidas de los ácidos  $\alpha$ -N-alkuil-piperidín carboxílico y  $\alpha$ -N-alkuil-pyrrolidín carboxílico, según las fórmulas:

105.



y



en las que R designa un grupo alquilo y Ar un grupo 2-alkuil benceno o 2,6-dialquil benceno, caracterizado porque un éster dietílico ácido 3-ciano propil o 2-cianoetil malónico, se reduce a 2-ceto-hexametilenimina

110.

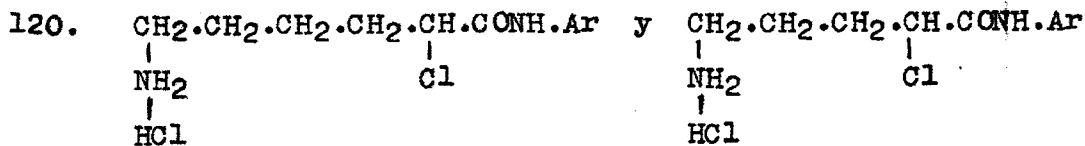
o éster etílico del ácido 2-piperidón-3-carboxílico, llevándose a cabo una ligadura de anillo en la forma conocida, después de lo cual tanto el anillo de 6 como el de 7 se cloran en posición 3 antes de abrir el anillo, dando

115.

lugar a clorhidrato de 2-cloro-6-aminocaproico y de 2-cloro-5-amino valérico respectivamente, cuyo cloruro se convierte en cloruro ácido de manera conocida, juntándose luego con una amina aromática, obteniéndose respectivamente



te las arilamidas de la fórmula general:



en las que Ar significa lo indicado arriba, y la dicha arilamida se lleva con alcali a cerrar el anillo obte-

125. niéndose respectivamente amida de ácido  $\alpha$ -piperidín carboxílico y de  $\alpha$ -pyrrolidín carboxílico, que por alquilación en el anillo nitrogenado dan amida de ácido  $\alpha$ -N-alquil-piperidín carboxílico y  $\alpha$ -N-alquil-pyrrolidín carboxílico, respectivamente.

130. Sean cuales fueren las circunstancias que concurren en la esencialidad de la Patente de invención definida en la anterior reivindicación, cual objeto es:

2. - "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS DE LOS ACIDOS  $\alpha$ -N-ALQUIL-PIPERIDIN CARBOXILICO Y  $\alpha$ -N-ALQUIL-PYRROLIDIN CARBOXILICO".

135.

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

Barcelona, once de enero de mil novecientos cincuenta y siete.

P.A. de Aktiebolaget Bofors,

L. DURÁN  
P. P.