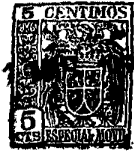


248221



248221

PATENTE DE INVENCION

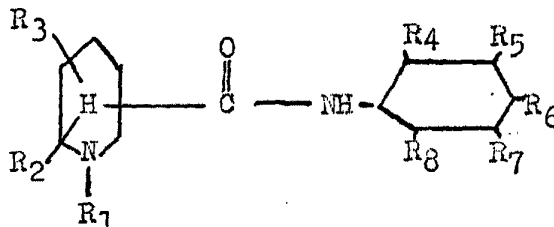
por 20 años

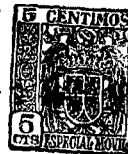
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS DEL ACIDO N-ALQUIL-PIPERIDIN CARBOXILICO", a favor de Aktiebolaget Bofors, de nacionalidad sueca, domiciliada en Bofors (Suecia). Con prioridad de la Patente sueca nº 2461/1958, presentada en 13 de marzo de 1958.

=====

MEMORIA DESCRIPTIVA

La finalidad del presente invento es producir amidas del ácido N-alkil-piperidin carboxilico según la siguiente fórmula:





en la cual R₁ designa una cadena de hidrocarburo abierta ramificada o cíclica con un máximo de 8 átomos de carbono.

R₂ designa hidrógeno o una cadena hidrocarbonada con un máximo de dos átomos de carbono.

- 5. R₃ designa hidrógeno o una cadena hidrocarbonada con un máximo de 2 átomos de carbono, teniendo R₂ y R₃ en total un máximo de 3 átomos de carbono.

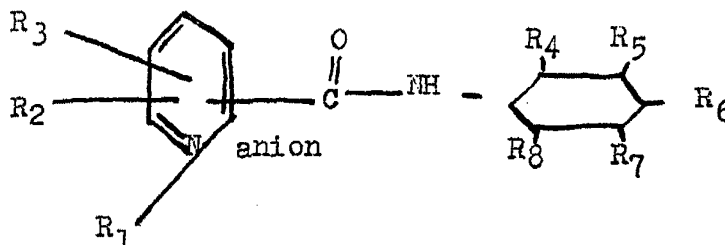
- 10. R₄ - R₈ se componen de grupos hidrógenos, grupos alquilo con un máximo de 2 a 3 átomos de carbono, teniendo R₄ - R₈ en total un máximo de 4 átomos de carbono.

Las citadas amidas del ácido N-alquil-piperidin carboxílico han demostrado ser anestésicos locales de gran eficacia.

- 15. Dichas amidas pueden producirse por ejemplo por hidrogenación y subsiguiente alquilación de la correspondiente amida del ácido piridin-carboxílico. En la hidrogenación se ha obtenido un rendimiento de 90 hasta 100%, y en la alquilación un rendimiento entre 80 y 90% .

- 20. La finalidad del presente invento es lograr un procedimiento para la preparación de dichas amidas en que se obtenga mejor rendimiento.

- 25. Según el presente invento esto se logra por alquilación de una amida del ácido piridin carboxílico con un agente de alquilación en forma de que el nitrógeno de la piridina se transforme en cuaternario al mismo tiempo que la amida se transforma en una sal de la fórmula siguiente:





La alquilación citada tiene lugar a una temperatura entre 50 y 200°C y durante un tiempo entre $\frac{1}{2}$ y 20 horas.

5. El rendimiento en la formación de dicha sal es alto y se halla entre 90 y 100%.

10. Inmediatamente después de producirse, la sal puede hidrogenarse y se obtiene de esta forma sal de la amida del ácido N-alquil-piperidin carboxílico. El rendimiento en la hidrogenación es el mismo que en la hidrogenación anterior. El compuesto hidrogenado se trata a continuación con hidróxido sódico y se obtiene un compuesto puro de piperidina, que a continuación se transforma en una sal apropiada para inyección, soluble en un disolvente como por ejemplo agua, apropiada para inyección en un cuerpo vivo.

15. Como ejemplo de agente apropiado de alquilación puede mencionarse el sulfato de dialquilo, haluro de alquilo y ester alquílico del ácido paratoluansulfónico.

20. La propia alquilación ha de llevarse a cabo adecuadamente por calentamiento de la amida del ácido piperidin carboxílico con el agente de alquilación.

25. La hidrogenación ha de llevarse a cabo adecuadamente en tal forma que la amida a hidrogenar se disuelva en un disolvente como por ejemplo ácido acético o agua antes de la hidrogenación.

El disolvente tiene que contener también un catalizador, por ejemplo, óxido de platino.

El presente invento se describirá con más detalle en relación con los adjuntos ejemplos:

30. EJEMPLO 1

226 partes en peso de 2,6-xilidida del ácido picolínico se calientan junto con 126 partes en peso de



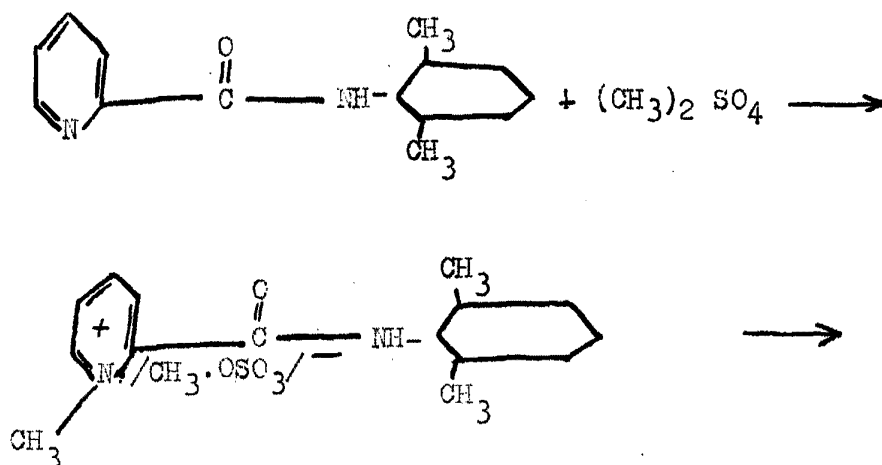
248221

- 4 -

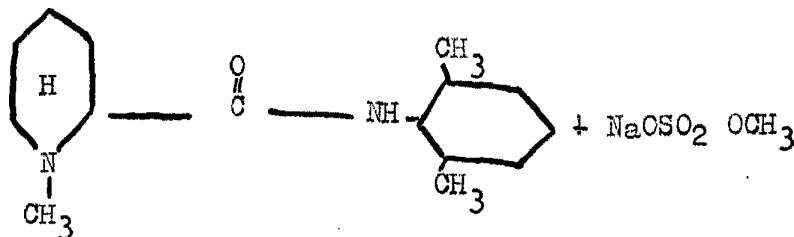
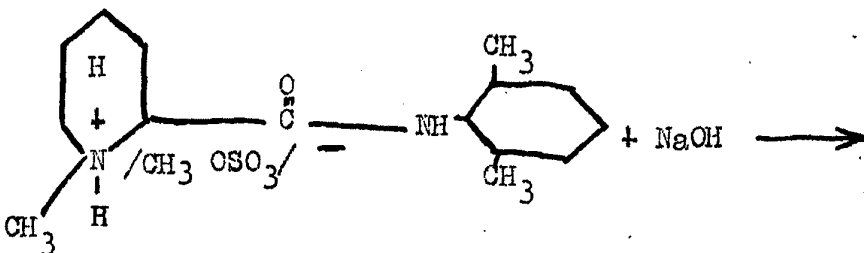
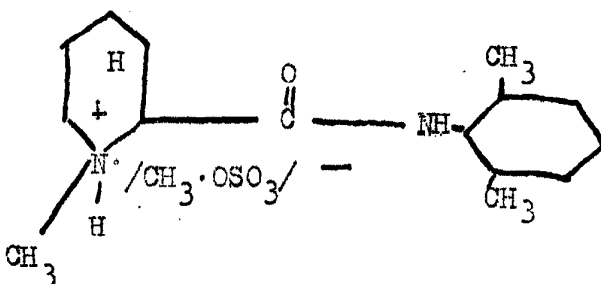
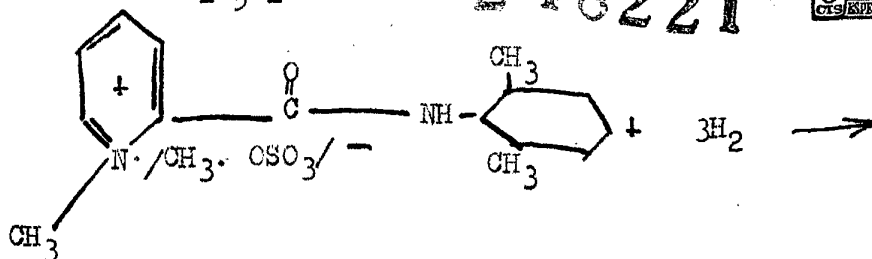
5. dimetil sulfato y 500 partes en peso de xilol. La metilación tiene lugar a 130-135°C durante aproximadamente 4 horas. A continuación se añaden otras 500 partes en peso de xilol y se refrigera la mezcla. La sal formada se separa por filtración, se lava con xilol y se seca. El rendimiento es de unos 345 grs. o sea 98%. El punto de fusión es 169-171°C.

10. El cuaternario se disuelve en ácido acético al 25% y se añade el óxido de platino catalizador. La hidrogenación tiene lugar a 5 atm. y a 30-60°C hasta que se haya absorbido la cantidad calculada de hidrógeno gas. A continuación el catalizador se separa por filtración y se destila el ácido acético al vacío. El residuo, constituido por aceite, se disuelve en 700 partes en peso de agua caliente y se trata con carbón. La base hidrogenada se precipita con hidróxido sódico concentrado hasta pH 12. Por filtración y lavado con agua y secado se obtiene 2,6-xilídida del ácido N-metil-pipecólico, con un rendimiento del 95-96%. El punto de fusión es 151-152°C.

20. A fin de explicar ulteriormente el presente invento, se ilustra el ejemplo anterior mediante las siguientes fórmulas estructurales del procedimiento:



248221



EJEMPLO 2

226 partes en peso de 2,6 xilidida del ácido picolínico se calientan con 184 partes en peso de yoduro de n-butilo y 400 partes en peso de tolueno a 100° durante una hora. Se añaden 400 partes en peso de tolueno y se separa la sal. El cuaternario bruto se disuelve en agua y se hidrogena como en el ejemplo 1. Una vez precipitada la base mediante hidróxido sódico, se obtie-



ne 2,6-xilidida del ácido N-n-butyl piperónico con punto de fusión 107 a 108°. Rendimiento 90%.

EJEMPLO 3

5. Se pasa a cuaternario el 2,6-xilidida del ácido picolínico mediante bromuro de n-exilo igual que en el ejemplo 2, sólo que aquí con xilol. Tiene lugar la reacción a 130-135° durante 18 horas. Se añade xilol y se separa la sal. La hidrogenación tiene lugar en una solución de ácido acético. Una vez destilado el ácido acético el residuo se disuelve en agua y la base se precipita con hidróxido sódico, hasta que se obtiene la 2,6 xilidida del N-n-exil piperónico con punto de fusión 72 a 74°. Rendimiento 89%.
- 10.

EJEMPLO 4

15. Se cuaternariza la 2,6 xilidida del ácido picolínico con bromuro de n-octilo como en el ejemplo 3. Después de la hidrogenación se precipita la base que consiste en 2,6 xilidida del ácido N-n-octil piperónico con punto de fusión 54 a 55°. Rendimiento 87%.

20. EJEMPLO 5

- 212 partes en peso de 4 metil anilida del ácido picolínico se cuaternarizan calentando con 154 partes con sulfato de dietilo y 500 partes en peso de xilol como el ejemplo 1. La sal obtenida se hidrogena en una solución de ácido acético con óxido de platino como catalizador. Al final se precipita la base con hidróxido sódico, y se obtiene 4-metil anilida del ácido N-etil piperónico con punto de fusión 88 a 90°. Rendimiento 87%.
- 25.

EJEMPLO 6

30. 212 partes en peso de 2-metil anilida del ácido picolínico se cuaternarizan con 184 partes en peso de

- 7 - 243221



yoduro de n-butilo como en el ejemplo 2. Después de la hidrogenación se precipita la 2-metil anilida del ácido N-n-butil pipercolico en forma de un aceite. Rendimiento 92%.

5. EJEMPLO 7

240 partes en peso del 2,4,6 -mesidida del ácido picolínico se calientan con 154 partes en peso de sulfato de dietilo y 500 partes en peso de xilol como en el ejemplo 1. Después de la hidrogenación se obtiene 2,4,6, -mesidida del ácido N-etil pipercolico con punto de fusión 117 a 118°. Rendimiento 93%.

EJEMPLO 8.

240 partes en peso de la 2,4,6-mesidida del ácido picolínico se cuaternarizan con 151 partes en peso de bromuro de n-amilo como en el ejemplo 3.

Después de la hidrogenación se obtiene 2,4,6, mesidida del ácido N-n-amil pipercolico con punto de fusión 92 a 94°. Rendimiento 83%.

EJEMPLO 9

226 partes en peso de 2-etil anilida del ácido picolínico se cuaternarizan con 154 partes en peso de sulfato de dietilo y 500 partes en peso de xilol como en el ejemplo 1. Después de la hidrogenación se precipita la base que consiste en 2-etil anilida del ácido N-etil pipercolico con punto de fusión 94 a 95°. Rendimiento 87%.

EJEMPLO 10.

254 partes en peso de duridida del ácido picolínico, se cuaternarizan con 126 partes en peso de sulfato de dimetilo como en el ejemplo 1. Después de la hidrogenación se precipita la base que consiste de



duridida del ácido N-metil piperídico, de punto de fusión 185 a 187°. Rendimiento 84%.

EJEMPLO 11.

5. 240 partes en peso de la 2,6 xilidida del ácido 4-metil picolínico se cuaternizan con 126 partes de peso de sulfato de dimetilo como en el ejemplo 1. Después de la hidrogenación se obtiene la base, que es la 2,6 xilidida del ácido N-metil 4-etil piperídico con punto de fusión de 169 a 171°. Rendimiento 85%.
- 10.

EJEMPLO 12

15. 254 partes en peso de 2,6 xilidida del 5-etil picolínico se cuaternizan con 154 partes en peso de sulfato de dietilo como en el ejemplo 1. Después de la hidrogenación se obtiene la base que es 2,6 xilidida del ácido N-etil 5-etil piperídico con punto de fusión 123-124°. Rendimiento 83%.

EJEMPLO 13

20. 240 partes en peso de 2,6 xilidida del ácido 6-metil-picolínico se cuaternizan con 126 partes en medio de sulfato de dimetilo como en el ejemplo 1. Después de la hidrogenación se obtiene la base que consiste en la 2,6 xilidida del ácido N-metil 6-metil-piperídico con punto de fusión 179 a 181°. Rendimiento 82%.
- 25.

EJEMPLO 14.

30. 254 partes en peso de la 2-metil anilida del ácido 4-metil-6-etil picolínico se cuaternizan con 126 partes en peso de sulfato de dimetilo como en el ejemplo 1. Después de la hidrogenación se obtiene la base 2 metil anilida del ácido N-metil-4-metil-6-etil piperídico. Rendimiento 80%.



EJEMPLO 15

5. 240 partes en peso de 2,4,6,-mesidida se calientan con 186 partes en peso de ester metílico del ácido paratoluen-sulfónico en 800 partes en peso de tolueno a 100° durante 12 horas. La sal se separa por filtración y se hace secar. El cuaternario se disuelve en ácido acético y se hidrogena a 5 atm. y 60-70° en presencia de óxido de platino. Separado el platino por filtración, se destila el ácido acético al vacío y el residuo se disuelve en agua liberándose luego la base mediante hidróxido sódico. La base, que consiste de 2,4,6-mesidida del ácido N-metil piperónico, tiene punto de fusión 147 a 149°. Rendimiento 85%.
- 10.

EJEMPLO 16

15. 226 partes en peso de la 2,6 xilidida del ácido nicotínico se cuaternarizan con 184 partes en peso de yoduro de n-butilo como en el ejemplo 2. Después de la hidrogenación en solución acuosa y a 5 atm. y 50-60° se obtiene la base que consiste de
20. 2,6 xilidida del ácido N-n-butyl nipecótico con punto de fusión 114 a 115°. Rendimiento 88%.

EJEMPLO 17

25. 226 partes en peso de la 2,6-xilidida de ácido isonipecótico se cuaternarizan con 154 partes en peso de sulfato de dietilo como en el ejemplo 1. Después de la hidrogenación en solución acuosa se obtiene la base que consiste en 2,6-xilidida del ácido N-etil isonepicótico con punto de fusión 180,5 a 181,5°. Rendimiento 90%.
30. Todo cuanto no afecte, altere, cambie o modifique la esencia del procedimiento descrito, será

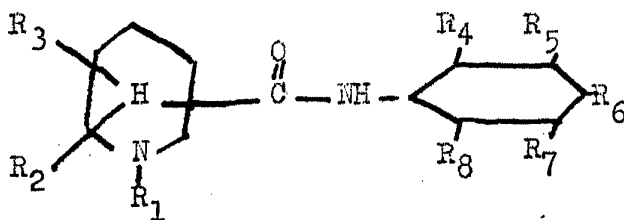


será variable a los efectos de la actual Patente.

N O T A.

Se reivindica como objeto de esta Patente de invención:

- 5. 1.- Un procedimiento para la preparación de amidas del ácido N-alquil piperidin carboxílico según la siguiente fórmula:

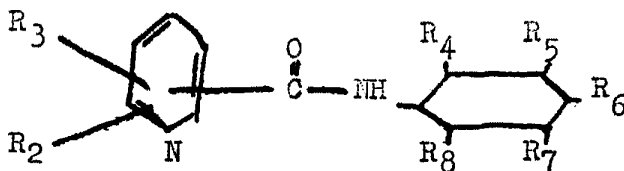


en la cual R₁ designa una cadena simple, ramificada o cíclica con un máximo de 8 átomos de carbono.

- 10. R₂ designa hidrógeno o una cadena hidrocarbonada con un máximo de 2 átomos de carbono.

R₃ designa hidrógeno o una cadena hidrocarbonada con un máximo de 2 átomos de carbono, teniendo R₂ y R₃ en total un máximo de 3 átomos de carbono.

- 15. R₄ - R₈ vienen constituidos por grupos hidrógenos, grupos alquilo con un máximo de 2 átomos de carbono, teniendo R₄ - R₈ en total un máximo de 4 átomos de carbono caracterizado porque la amida del ácido piridin carboxílico según la fórmula:



- 20. en la cual los sustituyentes tienen las designaciones indicadas arriba, se hace reaccionar con un agente de alquilación en tal forma que quede transformado en



- cuaternario el nitrógeno heterocíclico y que el compuesto obtenido sea hidrogenado a continuación.
- 2.- Un procedimiento para la preparación de amidas del ácido N-alquil-piperidin carboxílico, según la anterior reivindicación, caracterizado porque el compuesto hidrogenado se trata con una base para liberar la sal.
- 3.- Un procedimiento para la preparación de amidas del ácido N-alquil-piperidin carboxílico, según las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque el compuesto tratado ya con la base se transforma por un procedimiento ya conocido en una sal, preferiblemente hidrosoluble, con preferencia un clorhidrato, apropiado para ser utilizado en inyección.
- 4.- Un procedimiento para la preparación de amidas del ácido N-alquil-piperidin carboxílico, según las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque el agente de alquilación consiste en compuestos de sulfatos de dietilo, ester alquílico del paratoluen sulfónico y halogenuro de alquilo.
- 5.- Un procedimiento para la preparación de amidas del ácido N-alquil-piperidin carboxílico, según las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque la reacción entre el agente de alquilación y la amida tiene lugar a temperatura comprendida entre 50 y 200°C y durante un tiempo entre $\frac{1}{2}$ y 20 horas.

Sean cuales fueren las circunstancias que concurren en la esencialidad de la Patente de Inven-
ción definida en las anteriores reivindicaciones,
cuyo objeto es:

6.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS DEL ACIDO N-ALQUIL-PIPERIDIN CARBOXILICO".



- 12 - 248221

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

Barcelona, once de marzo de mil novecientos
cincuenta y nueve.

5.

P.A. de Aktiebolaget Bofors,

L. DURAN
P. P.

jc.