

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



15 FEB 1978
PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 460315	13 A 1
21	22	
FECHA DE PRESENTACION 22 JUN. 1977		

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
76.07114-1	22 Junio 1976	SUECIA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D	

54 TITULO DE LA INVENCION
"METODO PARA LA FABRICACION DEL CLORURO DE LA N-METIL PIPERIDIN-2-ACIDO CARBOXILICO-2,6-XILIDIDA"

71 SOLICITANTE (S)
AKTIEBOLAGET BOFORS

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
690 20 BOFORS (SUECIA)

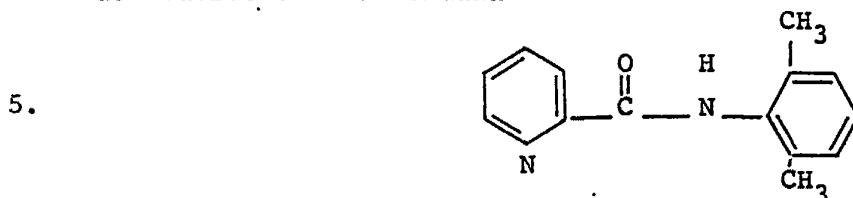
72 INVENTOR (ES)
Gösta Pettersson

73 TITULAR (ES)

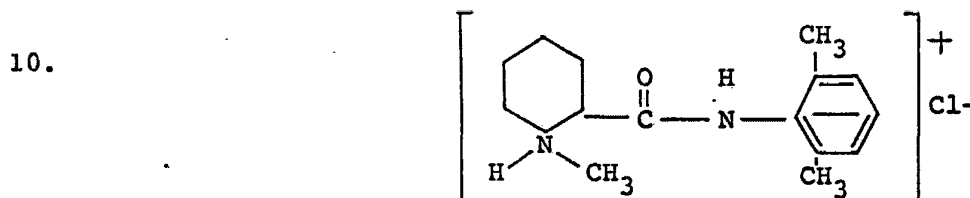
74 REPRESENTANTE
D. Alfonso Durán Olivella.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente Patente de Invención se refiere a un método que se inicia con la ácido picolínico-2,6 xilidida de acuerdo con la fórmula



De producir N-metil piperidin-2-ácido carboxílico-2,6-xilidida de acuerdo con la fórmula



Las características de la invención se observarán de las reivindicaciones adjuntas.

15. De acuerdo con las Patentes suecas nº 164.063 y 189.097 la N-metil piperidin-2-ácido carboxílico-2,6-xilidida es conocida como anestésico local. En los métodos actualmente conocidos para su fabricación, ha sido necesario utilizar productos químicos no apropiados desde el punto
20. de vista de polución tales como el dimetil sulfato, en funciones de agente tóxico de metilación. Mediante la presente invención, el dimetil sulfato es substituido por el formaldehído que es menos peligroso. Además, la producción puede tener lugar sin aislamiento de intermedios y esto
25. representa un proceso más simple y además, proporciona un rendimiento más elevado. Es esencial a este respecto que se encuentre el menor contenido posible de agua en la reac-

- ción y el formaldehído utilizado se puede añadir en forma de paraformaldehído. Sin embargo, es también posible utilizar formalina, pero ésta da unos rendimientos más bajos. El agua que se añade y que se forma durante la reacción, se
5. puede eliminar de modo apropiado por medio de destilación azeotrópica, en la cual se utiliza por ejemplo tolueno o etanol como agente separador. El etanol o metanol se pueden utilizar de modo apropiado como disolventes para la reacción.
10. La invención se describirá de modo más detallado haciendo referencia a los ejemplos adjuntos del procedimiento.

Ejemplo 1.

- Se cargan 68 partes en peso de ácido picolínico-2, 6-xilidida en un autoclave con agitador, juntamente con 275
15. partes en peso de etanol al 99% y 31 partes en peso de ácido clorhídrico al 36%. Como catalizador se utiliza una parte en peso de carbono que contiene 3% de platino. La hidrogenación se ha llevado a cabo a 10 atmósferas de presión de gas hidrógeno y a una temperatura de 90-100°C y después de
20. un tiempo de reacción de unas 2 horas, la hidrogenación ha quedado completa.

- Sin separar por filtrado el catalizador de hidrogenación utilizado (platino o carbono) se añaden 3 partes
25. en peso de un catalizador de metilación consistente en carbono con 5% de paladio, cuyo catalizador debe estar suspendido en 40 partes en peso de etanol. A continuación se añaden 10 partes en peso de paraformoldehído y tiene lugar una metilación a una presión de hidrógeno de 10 atmósferas y

una temperatura de 100-110°C. Después de un tiempo de reacción de 5-6 horas, la metilación ha quedado completa.

5. Cuando se ha dejado enfriar la mezcla de reacción aproximadamente a 70°C, se separan por filtrado los catalizadores y se añaden 110 partes en peso de tolueno. La mezcla se debe someter a continuación a destilación azeotrópica y cuando se han separado por destilación 300-350 partes en peso, se ha eliminado aproximadamente el 6% de agua (calculado sobre el etanol que se ha cargado).

10. Después de la destilación azeotrópica, la solución de etanol debe enfriarse aproximadamente a 0°C para la cristalización del producto deseado, el N-metil-piperidin-2-ácido carboxílico-2,6-xilidida. Este se debe separar por filtración y a continuación se debe lavar con acetona, secando a 15. 100°C. El rendimiento es de 78 partes en peso o 92% calculado en la xilidida del ácido picolínico utilizada. El producto es obtenido en forma muy pura, con un punto de fusión de 262-64°C.

20. Alternativamente, el catalizador de hidrogenación se puede separar por filtrado antes de la adición del catalizador de etilación, pero esto no afecta sensiblemente ni al rendimiento ni a la pureza del producto conseguido.

Ejemplo 2

25. La hidrogenación y metilación tienen lugar de la misma manera que se describe en el ejemplo 1, pero en vez de separar por destilación el agua por medio de destilación azeotrópica después de la refrigeración, se neutraliza la mezcla de la reacción con hidróxido sódico a un pH 11.

Después de refrigeración adicional, se separa por filtrado la N-metil piperidina-2-ácido carboxílico-2,6-xilidida, que después de lavar con agua se debe secar en vacío a 50°C. El rendimiento es en este caso de 65 partes en peso o bien

5. 88% calculado en la xilidida del ácido picolínico utilizada. La base obtenida tiene una buena pureza y un punto de fusión de 150-52°C.

Para conseguir el cloruro deseado, se disuelve una parte en peso de la base en cuatro partes en peso de

10. etanol al 99% y en esta solución de etanol se introduce después ácido clorhídrico en forma de gas hasta pH 4.

Después de enfriar la mezcla de reacción, se separa por filtrado el producto cristalizado, que debe ser lavado a continuación con etanol, seguido por un secado a 100°C.

15. El cloruro de la N-metil piperidina-2-ácido carboxílico-2,6-xilidida obtenida tiene una buena pureza y un punto de fusión de 262-64°C.

Ejemplo 3

La hidrogenación tiene lugar tal como se describe

20. en el ejemplo 1, pero el producto de hidrogenación se debe aislar de la solución de etanol mediante enfriamiento y el cloruro de la piperidina-2-ácido carboxílico-2,6-xilidida se cristaliza. El rendimiento es de 95% calculado en la xilidida del ácido picolínico utilizada y el punto de fusión del producto es de 264-65°C.

25.

El producto de hidrogenación conseguido se debe metilar de la misma manera, en principio, que se describe en el ejemplo 1, pero con la diferencia de que a 80 partes

en peso del cloruro de la piperidina-2-ácido carboxílico-2,6-xilidida se deben añadir 27 partes en peso de formalina al 35%. Después de la destilación azeotrópica descrita anteriormente, utilizando tolueno, aproximadamente 6% de agua se ha separado por destilación y cristalizan 76 partes en peso del cloruro de N-metil-piperidina-2-ácido carboxílico-2,6-xilidida. El rendimiento es entonces de 90% y el punto de fusión del producto es de 262-64°C.

10. Ejemplo 4

También en este caso la hidrogenación y la metilación deben tener lugar de la misma manera que se ha descrito en el ejemplo 1. Sin embargo, una diferencia es que el paraformaldehído queda sustituido por 27 partes en peso de formalina al 37%. En este caso, aproximadamente el 10% de agua se puede separar por destilación azeotrópica.

De la solución de etanol conseguida después de la destilación azeotrópica, se obtiene un producto cristalizado después del enfriamiento a 0°C, que se separa por filtrado y se lava con acetona de la manera descrita en el ejemplo 1. En este caso, el cloruro de la N-metil piperidina-ácido carboxílico-2,6 xilidida se obtiene con un rendimiento de 54% o sea 46 partes en peso. Por ulterior destilación del etanol del líquido matriz se consigue una segunda fracción de producto cristalizado. El rendimiento es entonces aproximadamente de 27% o sea 23 partes en peso y el rendimiento total conseguido es por lo tanto de 69 partes en peso o sea 81%. El producto se debe secar a 100°C y tie-

ne un punto de fusión de 262-64°C.

Ejemplo 5

La producción se lleva a cabo del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 1, pero para la destilación azeotrópica se utiliza etanol en vez de tolueno

5. lación azeotrópica se utiliza etanol en vez de tolueno como producto de separación.

Después de que los catalizadores se han separado por filtrado, se añaden 150 partes en peso de etanol al 99% y cuando se han separado por destilación 300 partes en peso de etanol y se han llevado aproximadamente

10. 5% de agua por destilación azeotrópica, se enfría la solución de etanol. Después del filtrado, lavado con acetona y secado a 100°C, se obtienen 78 partes en peso del cloruro de N-metil piperidín-2-ácido carboxílico-2,6-xilidida.

15. Esto corresponde a un rendimiento de 92% calculado en la xilidida del ácido picolínico utilizada y el producto conseguido tiene una pureza y un punto de fusión de 262-74°C.

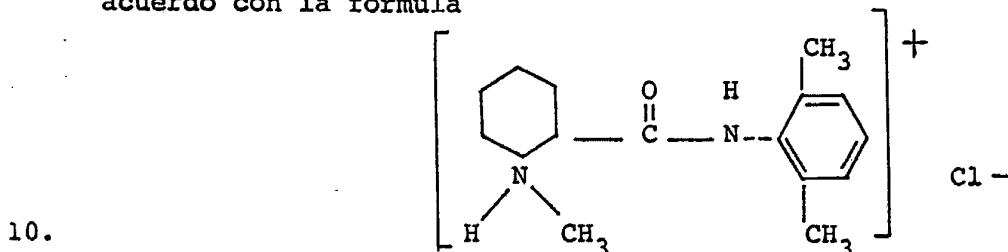
Todo cuanto no afecte, altere, cambie o modifique la esencia del método descrito, será variable a los efectos de la actual Patente.

20.

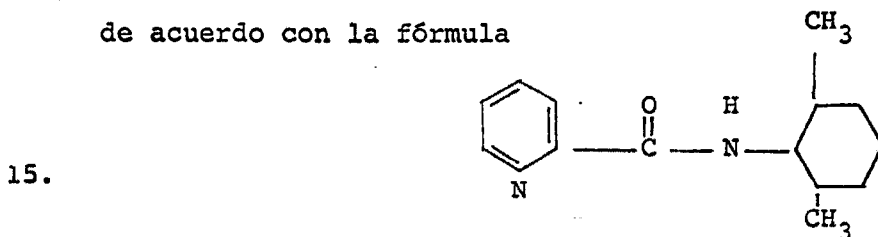
N O T A.

Se reivindica como objeto de esta Patente de In-
vención:

- 1.- Método para la fabricación del cloruro de
5. la N-metil piperidin-2-ácido carboxílico-2,6-xilidida de
acuerdo con la fórmula



caracterizado porque la ácido picolínico-2,6-xilidida,
de acuerdo con la fórmula



20. en presencia de ácido clorhídrico es hidrogenada en el
anillo piridina al cloruro de la piperidín ácido carboxí-
lico xilidida, que a continuación, utilizando formal-
dehido, es sometida a metilación catalítica reductora.

2.- Método para la fabricación de cloruro de
la N-metil piperidin-2-ácido carboxílico-2,6-xilidida,
según la reivindicación 1, caracterizado porque el formal-
dehido es utilizado en forma de paraformaldehido.

25. 3.- Método para la fabricación del cloruro de
la N-metil piperidin-2-ácido carboxílico-2,6-xilidida,
según la reivindicación 1, caracterizado porque el for-
maldehido es utilizado en forma de formalina.



4.- Método para la fabricación del cloruro de la N-metil piperidin-2-ácido carboxílico-2,6-xilidida, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el agua es eliminada de la mezcla de reacción por medio de destilación azeotrópica.

5.

5.- Método para la fabricación del cloruro de la N-metil piperidin-2-ácido carboxílico-2,6-xilidida, según la reivindicación 4, caracterizado porque la destilación azeotrópica es llevada a cabo con la ayuda de tolueno.

10.

6.- Método para la fabricación del cloruro de la N-metil piperidin-2-ácido carboxílico-2,6-xilidida, según la reivindicación 4, caracterizado porque la destilación azeotrópica es llevada a cabo con la ayuda de etanol.

15.

7.- Método para la fabricación del cloruro de la N-metil piperidin-2-ácido carboxílico-2,6-xilidida, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la hidrogenación y metilación son llevadas a cabo en una sola fase sin aislamiento de productos intermedios.

20.

8.- Método para la fabricación del cloruro de la N-metil piperidin-2-ácido carboxílico-2,6-xilidida, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la hidrogenación y metilación son llevadas a cabo en una solución de etanol.

25.

9.- Método para la fabricación del cloruro de la N-metil piperidin-2-ácido carboxílico-2,6-xilidida,



según la reivindicación 8, caracterizado porque un equivalente de ácido clorhídrico es añadido a la solución de etanol.

- 10.- Método para la fabricación del cloruro de la N-metil piperidin-2-ácido carboxílico-2,6-xilidida, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la metilación es llevada a cabo a una temperatura comprendida entre 75 y 120°C.

10. Sean cuales fueren las circunstancias que concurran en la esencialidad de la Patente de Invención definida en las anteriores reivindicaciones, cuyo objeto es:

11.- "MÉTODO PARA LA FABRICACIÓN DEL CLORURO DE LA N-METIL PIPERIDIN-2-ÁCIDO CARBOXÍLICO-2,6-XILIDIDA".

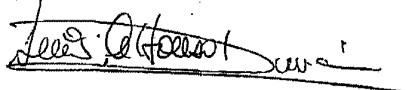
15. Consta la presente memoria de diez hojas foliadas, mecanografiadas por una sola cara.

Barcelona, 22 JUN. 1977 .

P.A. de AKTIEBOLAGET BOFORS,

ALFONSO DURÁN

p. p.



Fdoe Luis A. Durón Moyó

JR/mj.

