



C (45) **Patentti- ja rekisterihallitus**
Patent- och registerstyrelsen
Päättöpäivä 10.11.1983

(51) Kv.Ik.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 211/26

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21)	Patentihakemus – Patentansökning	824234
(22)	Hakemispäivä – Ansökningsdag	09.12.82
(23)	Alkuperä – Giltighetsdag	09.12.82
(41)	Tullut julkiseksi – Blivit offentlig	15.06.83
(44)	Nähtävaksipanon ja kuul.julkaisun pvm. – Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.07.88
(86)	Kv. hakemus – Int. ansökan	
(32)(33)(31)	Pyydetty etuoikeus – Begärd prioritet	14.12.81
USA(US) 330298 Toteennäytetty-Styrkt		

(71) Bristol-Myers Company, 345 Park Avenue, New York, New York, USA(US)

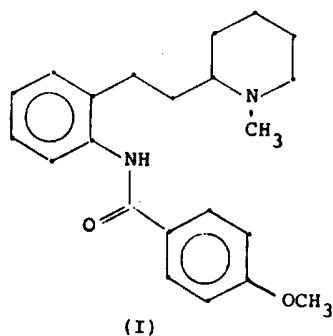
(72) Gary D. Madding, Evansville, Indiana, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Parannettu menetelmä enkainidin valmistamiseksi -
Förbättrat förfarande för framställning av enkainid

(57) Tiivistelmä

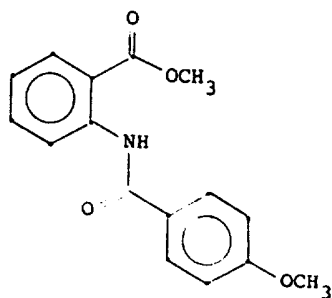
Keksinnön kohteena on parannettu menetelmä 4-metoksi-
2'-/2-(1-metyyli-2-piperidyyli)etyyli/bentsanilidin (I)



(I)

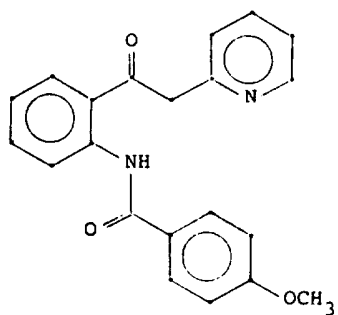
valmistamiseksi, jolloin

a) N-p-anisoyylantranilaatti (III)



(III)

saatetaan reagoimaan 2-pikolyylilitiumin kanssa 2-(2-
pyridyyliasetyyli)-p-anisanilidin (II)



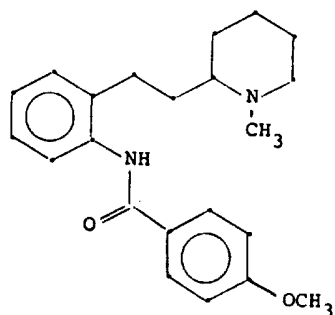
(II)

saamiseksi,

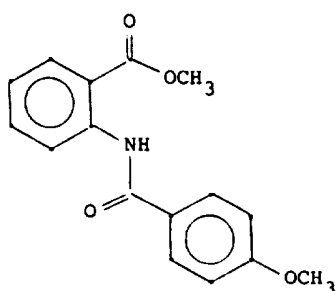
b) muodostetaan yhdisteen (II) happoadditiosuola ja saatetaan tämä suola reagoimaan vedyn kanssa platina- ja palladiumkatalyyttien ja formaldehydiylimäärän läsnäollessa. Menetelmälle on luonteenomaista uusi matalapainehydrausvaihe.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser ett nytt förbättrat förfarande för framställning av 4-metoxi-2'-(2-(1-metyl-2-piperidyl)etyl)bensanilid (I), varvid a) man omsätter N-p-anisoylantranilat (III) med 2-pikolyllitium för erhållande de 2-(2-pyridylacetyl)-p-anisanilid (II), b) man bildar ett syraadditionssalt av föreningen (II) och omsätter detta salt med väte i närvaro av platina- och palladiumkatalysatorer och ett överskott av formaldehyd. Förfarandet karakteriseras av ett nytt lågtryckhydreringssteg.



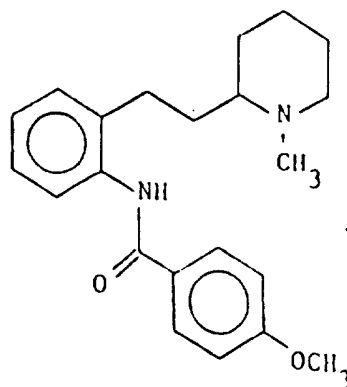
(I)



(III)

Parannettu menetelmä enkainidin valmistamiseksi

Tämä keksintö kuvaa parannetun, taloudellisemman menetelmän enkainidin (I)



(I)

syntetisoimiseksi, joka menetelmä soveltuu suurtuotantoon. Enkainidi, kemiallisesti 4-metoksi-2'-/2-(1-metyyli-2-piperidyyli)etyyli/bentsanilidi kuuluu antiarytmisiin 2-fenetyylipiperidiineihin, joissa on amidisubstituentteja fenyyliarenkaan orto-asemassa. Enkainidihydrokloridista käytetään kirjallisuudessa myös nimitystä MJ 9067-1 (USAN and the USP Dictionary of Drug Names, 1970, p. 122, United States Pharmacopeal Convention, Inc., 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, Md. 20852, Library of Congress Catalog Card No. 72-88571). Nykyään on meillä enkainidin kliininen tutkiminen tehokkaana antiarytmialäkkeenä.

Enkainidin ja sille läheisten yhdisteiden aikaisempia synteesejä on kuvattu seuraavissa viitejulkaisuissa:

Dykstra, S. J. et al., J. Med. Chem. 16, 1015-1020 (1973).

S. J. Dykstra ja J. L. Minielli, US-patentti 3 931 195, patentoitu 6. tammikuuta 1967; US-patent-

ti 4 000 143, patentoitu 28. joulukuuta 1978; US-patentti 4 064 254, patentoitu 20. joulukuuta 1977.

Enkainidin valmistuksessa käytetty menetelmä, joka on julkaistu yllä mainituissa viitejulkaisuissa, on esitetty kaaviossa 1.

Kaavio 1

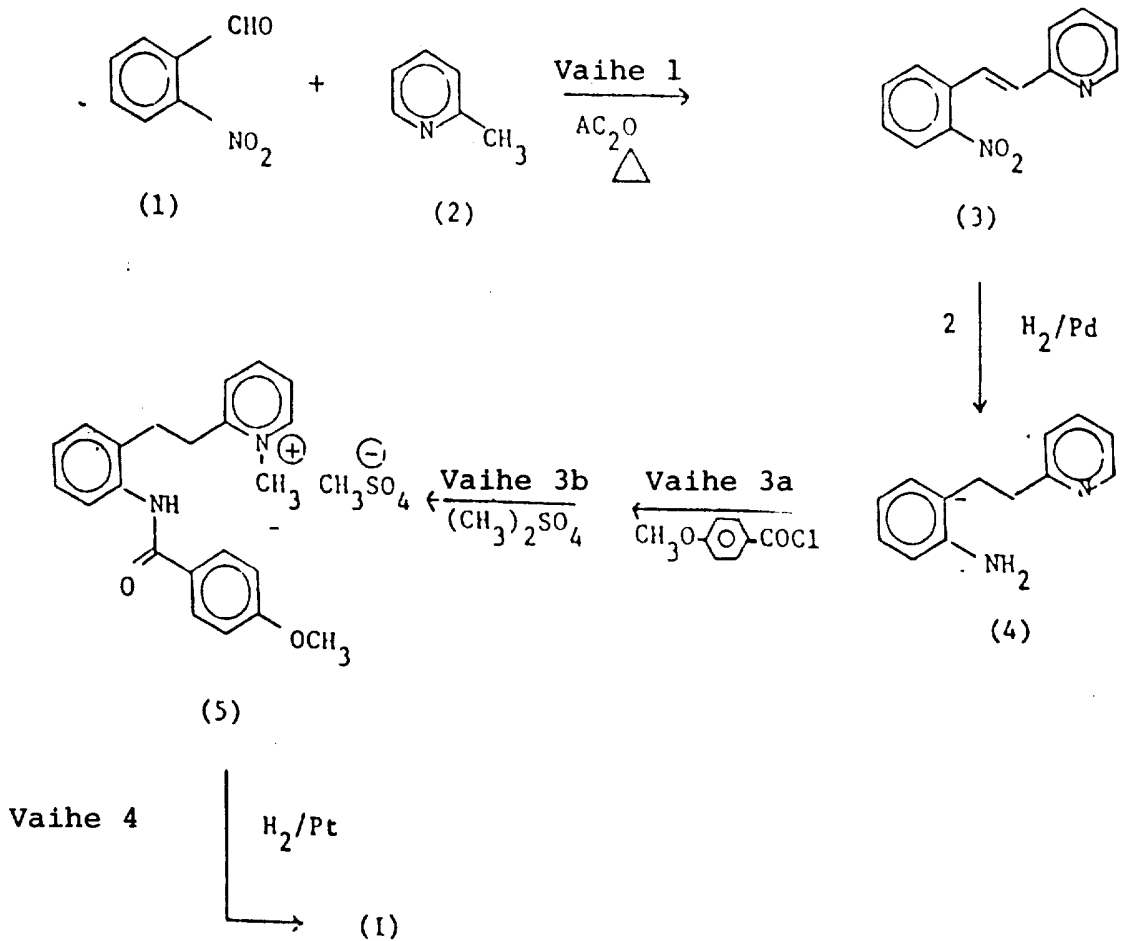
10

15

20

25

30



Kaaviossa 1 kuvatun menetelmän ensimmäinen vaihe käsittää reaktion, jossa lähtöaineena käytetään orto-nitrobentsaldehydiä (1), suhteellisen kallista ainetta, ja esillä olevan keksinnön eräänä tavoitteena oli sen vuoksi sellaisen menetelmän kehittäminen, jossa lähdettäisiin helpommin saatavasta, halvemmasta lähtöaineesta. Kaavion 1 vaiheen 3 reaktioseosta käsiteltäessä saadaan punainen öljy, joka liuotetaan asetonitriiliin ja käsitellään dimetyylisulfaattilla (3b), myrkyllisellä alkylointiaineella, jolloin saadaan 2-/2-/2-(4-metoksibentsamido)fenyyli/etyyli/-1-metyylipyridiniummetyylisulfaatti (5). Vaihe 4 on yhdisteen (5) alkoholiliuoksen hydraus platinakatalyytin avulla.

Ennestään tunnettu, kaaviossa 1 esitetty menetelmä on siten monivaiheinen menetelmä, jossa käytetään kalliita ja vaarallisia raaka-aineita. Keksinnön mukaisessa menetelmässä sitä vastoin käytetään halvempaa kaupallisesti saatavaa lähtöainetta, se on vähempitöinen, sen avulla vältetään myrkyllisten alkylointiaineiden käyttö ja kokonaisuudessaan sen avulla saadaan korkealaatuista enkainidia pienemmin kustannuksin.

Seuraavat viitejulkaisut koskevat esillä olevan, jäljempänä kuvatun menetelmän osavaihteita.

1. H. Stephan ja G. Wadge, J. Chem. Soc., 4420 (1956). Tässä viitejulkaisussa kuvataan metyyli-N-p-anisoyyliantranilaatti, välituote esillä olevassa menetelmässä.

2a. J. F. Wolfe, D.E. Portlock ja D. J. Feuerbach, Journal of Organic Chemistry, 39, 2006-2010 (1974).

2b. R. Levine ja S. Reynolds, J. Organic Chemistry, 25, 530-537 (1960).

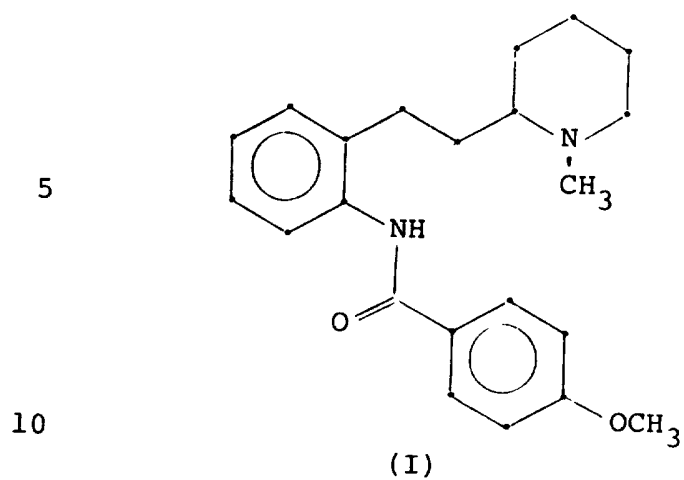
2c. N. Goldberg ja R. Levine, Journal American Chemical Society, 74, 5217-5219 (1952).

2d. N. Goldberg, L. Barkley ja R. Levine,
Journal American Chemical Society, 73, 4301-
4303 (1951).

Näissä viitejulkaisuissa kuvataan metalloitujen
5 metyyliheteroaromaattien asylointia enolisoitumatto-
milla estereillä ja niissä käsitellään reaktion käyttö-
alaa, mekanismia ja soveltamista. Metalloidun 2-piko-
liinin asylointi esillä olevassa menetelmässä on tämän
reaktiotyypin eräs erityinen sovellutus.

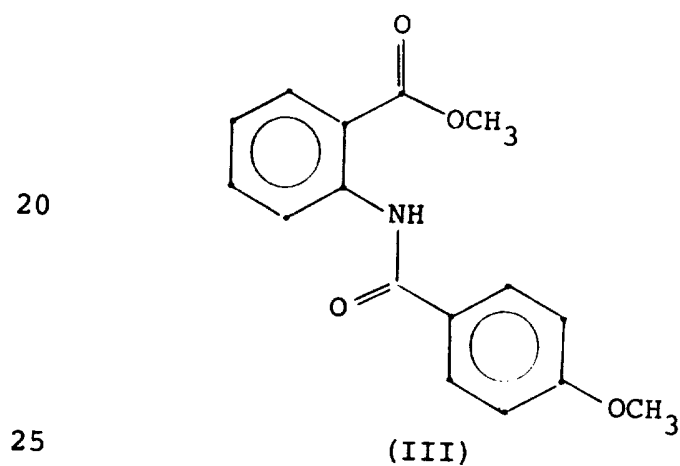
10 Tämä keksintö koskee parannettua synteesimene-
telmää, jota voidaan soveltaa antiarytmisen aineen,
enkainidini kemiallisesti 4-metoksi-2'-/2-(1-metyyli-
2-piperidyyli)etyyli/bentsanilidin valmistukseen suu-
ressa mittakaavassa. Esillä olevalle menetelmälle,
15 jossa lähdetään metyyliantranilaatista, halvasta kauppal-
lisesta kemikaalista, on luonteenomainen uusi matala-
painehydrausvaihe, joka muuttaa helposti valmistetta-
van välituotteen suoraan enkainidiksi. Kysymyksessä
oleva menetelmä koostuu olennaisesti kolmesta vaiheesta
20 ja sillä saavutetaan etuja lähtöaineiden ja työökustan-
nusten taloudellisuuden suhteen sekä sikäli, että se
soveltuu paremmin käytettäväksi suuren mittakaavan ke-
miallisen prosessin vakiolaitteistossa.

25 Tämän mukaisesti esillä olevalla keksinnöllä
aikaansaadaan menetelmä 4-metoksi-2'-/2-(1-metyyli-2-
piperidyyli)etyyli/bentsanilidin (I) valmistamiseksi,

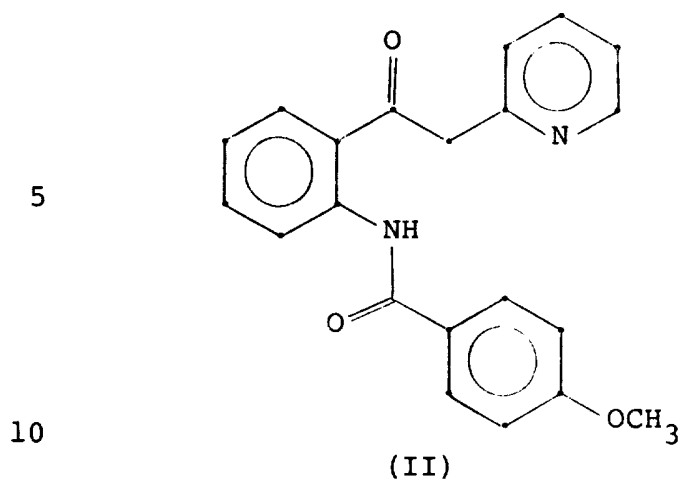


jossa menetelmässä

A) saatetaan metyyli-N-p-anisoyyliantranilaatti (III)



reagoimaan 2-pikolyyllitiumin kanssa, jolloin saadaan
2-(2-pyridyyliasetyyli)-p-anisanilidi (II)

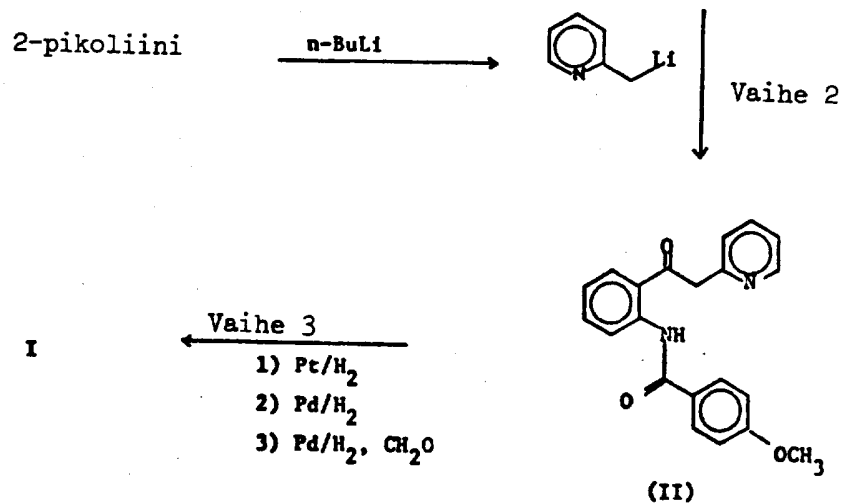
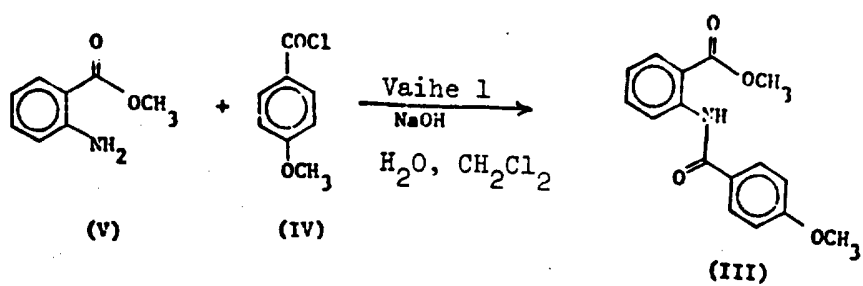


- B) muodostetaan yhdisteen (II) happoadditiosuola ja
C) saatetaan tämä suola reagoimaan vedyn kanssa platina-
15 ja palladiumkatalyyttien ja formaldehydyylimäärän läsnä-
ollessa.

Menetelmälle on tunnusomaista, että hydrogenointi-
vaihe C) käsittää kolme vaihetta:

- a) hydrataan 2-(2-pyridyyliasetyyli)-p-anisanilidin
20 happoadditiosuolaa jääetikassa platinakatalyytin läsnä-
ollessa, kunnes vetyä on kulunut 3 ekvivalenttia,
b) korvataan platinakatalyytti palladium-hiili-katalyy-
tillä ja jatketaan hydrausta, kunnes vielä 2 ekvivalent-
tia vetyä on absorboitunut ja
25 c) lisätään ylimäärin 37-prosenttista formaliinia ja
jatketaan hydrausta, kunnes vedyn absorboituminen päät-
tyy.

Seuraava reaktiokaavio, kaavio 2, havainnollistaa
enkainidin valmistusta helposti saatavista lähtöaineis-
30 ta esillä olevan menetelmän mukaisesti. Vaihe 3 kuvaa
uutta hydrausvaihetta.

Kaavio 2

Yllä esitetyn kaavion vaihe 1 käsittää metyyli-antranilaatin (V) ja p-anisoyylikloridin (IV) välisen reaktion, josta saadaan välituoteyhdiste metyyli-N-p-anisoyyli-antranilaatti (III). Vaiheessa 1 käytettävä
5 lähtöaine on saatavissa kaupallisesti. Vaihe 2 toteutetaan käsittelemällä yhdistettä (III) 2-pikolyylilitiumilla (valmistettu 2-pikoliinista, di-isopropyyliamini-
nista ja n-butyylilitiumista), jolloin saadaan 2-(2-pyridyyliasetyyli)-p-anisanilidi (II).

10 Välituoteyhdisteen (II) muuttaminen enkainidiksi (I) vaiheen 3 kautta on uusi hydrausvaihe, jonka avulla yhdiste (II) voidaan suoraan pelkistää yhdisteeksi (I) ilman välituotteiden eristämistä. Tässä menetelmävaiheessa yhdisteen (II) hydrokloridisuolaa sekoitetaan
15 PtO_2 :n kanssa vetyatmosfäärissä jääetikassa noin huoneenlämpötilassa, kunnes vähintään kolme ekvivalenttia H_2 on absorboitunut. Platinakatalyytti poistetaan ja korvataan lisäämällä kuivaa Pd/C-katalyyttiä ja saatua seosta sekoitetaan H_2 -atmosfäärissä kuumentaen, kunnes
20 vielä kaksi ekvivalenttia H_2 on absorboitunut. Seos jäähdytetään sitten noin huoneenlämpötilaan, lisätään ylimäärin 37-prosenttista formaliinia ja seosta sekoitetaan, kunnes H_2 :n absorboituminen päättyy. Käsiteltäessä edelleen reaktioseosta voidaan suoraan eristää
25 enkainidihydrokloridi. Tämä hydrausvaihe mahdollistaa kyseessä olevan menetelmän, jolla saadaan enkainidia hyvin saannoin käytettäessä helposti saatavia halpoja lähtöaineita. Lisäksi tämä menetelmä soveltuu hyvin käytettäväksi kemiallisten suuren mittakaavan prosessien
30 laitteistossa. Aikaisempiin menetelmiin verrattuna vähäisempi välituotteiden käsittelytarve pienentää työkuustannuksia.

Nyt kyseessä olevassa menetelmässä esitetty enkainidin kokonaissynteesi toteutetaan edullisesti kolmen vaiheen muodostamana sarjana, jossa lähdetään mitä

yksinkertaisimmista lähtöaineista (metyyliantranilaattista, p-anisoyylikloridista ja 2-pikoliinista) ja päädytään enkainidihydrokloridiin. Menetelmän muodostavat vaiheet ovat seuraavat:

- 5 (1) p-anisoyylikloridi lisätään sekoittaen jäähdytettyyn liuokseen, jonka muodostavat metyyliantranilaatti ja 50-prosenttinen natriumhydroksidi metyleenikloridi-vesiseoksessa. Sekoitettun reaktioseoksen annetaan
- 10 lämmetä huoneenlämpötilaan, jolloin saadaan metyyli-p-anisoyyliantranilaatti (III) suunnilleen 95 %:n saannoin.
- (2) Lisätään yhdiste (III) sekoitettuun, kylmään liuokseen, jonka muodostaa 2-pikolyyllitium (valmistettu etukäteen n-butyylilitiumista, di-isopropyylimiinista ja 2-pikoliinista) reaktioon nähden inertissä liuottimessa kuten esimerkiksi tetrahydrofuraa-
- 15 nissa. Sekoitettun reaktioseoksen annetaan lämmetä huoneenlämpötilaan, jolloin saadaan
- 20 2-(2-pyridyyliasetyyli)-p-anisanilidi (II).
- (3) Hydrataan yhdiste (II) jääetikassa platina-
- 25 katalyyttin, esim. PtO_2 :n tai hiilellä olevan Pt:n läsnäollessa, kunnes vedyn kulutus saavuttaa kolme ekvivalenttia, korvataan Pt-
- 30 katalyytti palladium-hiilellä-katalyytillä ja jatketaan hydrausta, kunnes vielä kaksi ekvivalenttia vetyä on absorboitunut, ja sen jälkeen lisätään ylimäärin 37-prosenttista
- formaliinia reaktioseokseen ja jatketaan hydrausta, kunnes vedyn absorboituminen päättyy kokonaan. Katalyytti poistetaan ja
- eristetään suoraan tuote (I) suunnilleen
- 35 75 %:n saannoin.

Tämän keksinnön mukaista menetelmää valaistaan yksityiskohtaisemmin seuraavien esimerkkien avulla, jotka koskevat edellä kuvattujen menetelmävaiheiden edullisia suoritustapoja. Näiden esimerkkien ei kuitenkaan tulisi katsoa millään tavalla rajoittavan tämän keksinnön piiriä.

Esimerkki 1

Metyyli-N-p-anisoyyliantranilaatti (III)

Liuosta, jonka muodostivat 529,8 g (3,505 mol) metyyliantranilaattia ja 294,4 g 50-painoprosenttista NaOH (3,68 mol) 3,6 litrassa CH_2Cl_2 :a ja 1,8 litrassa vettä, sekoitettiin jäähauteella samalla kun lisättiin 627,8 g (3,680 mol) p-anisoyylikloridia sellaisella nopeudella, että lämpötila ei ylittänyt 10°C (tarvittava aika oli 1,25 tuntia). Seoksen annettiin lämmetä 23°C :een. Lisättiin etikkahappoa (50 ml) pH:n säätämiseksi arvoon 5. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin 10-prosenttisella NaHCO_3 :n vesiliuoksella (1 x 0,8 l) ja suolaliuoksella (1 x 0,8 l). Liuotin poistettiin tyhjässä. Jäljelle jäänyt valkoinen kiinteä aine uudelleenkiteytettiin 7,0 litrasta kiehuvaa metanolia. Tuotetta (III) kuivattiin tyhjässä 70°C :ssa 24 tuntia, jolloin saatiin 959,7 g (96,0 %) valkoista kiteistä kiinteää ainetta, sp. $122,5 - 124,5^\circ\text{C}$.

25 Esimerkki 2

2-(2-pyridyyliasetyyli)-p-anisanilidi (II)

Kuivaan, typellä huuhdeltuun pulloon mitattiin 1875 ml 1,6 N (3,0 mol) n-butyylilitiumia heksaanissa. Liuosta sekoitettiin typpikehässä ja jäähdytettiin $-45 \dots -40^\circ\text{C}$:een ja lisättiin hitaasti 1,5 l THF (kuivattu molekyyliseulalla 4 Å). Lisättiin di-isopropyyliamiinia (303,6 g, 3,0 mol) sellaisella nopeudella, että lämpötila ei ylittänyt -30°C :a. Sitten lisättiin 307,3 g (3,3 mol) 2-pikoliinia samalla sekoittaen ja pitäen lämpötila alle -30°C . Jäähdytys keskeytettiin ja seos läm-

- mitettiin hitaasti 10°C :een, jona aikana muuttuminen anioniksi oli täydellinen ja kaikki 2-pikolyylilitium oli uudelleen liuennut. Liuos jäädytettiin uudelleen lämpötilaan $-45\ldots-40^{\circ}\text{C}$ (oranssi kiinteä aine saostui uudelleen) ja 285,3 g (1,0 mol) metyyli-N-p-anisoyyliantrani-
5 nilaattia liuotettuna 1,9 litraan kuivaa THF lisättiin sellaisella nopeudella, ettei lämpötila ylittänyt -30°C . Lisäyksen jälkeen seos lämmitettiin hitaasti 25°C :een. Liuoksen pH säädettiin arvoon 6 lisäämällä 500 ml etikkahappoa, 5,0 l H_2O lisättiin sekoittaen. Orgaaniset liuottimet tislattiin tyhjössä ja jäljelle jäänyttä keltaista puolikiinteää tuotetta uutettiin CH_2Cl_2 :lla (1 x 2,5 l). Uute pestiin H_2O :lla (1 x 1,0 l) ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös liuotettiin 6,7 litraan kiehuvaa iso-
15 propanolia. Liuos jäädytettiin lämpötilaan $5 \pm 5^{\circ}\text{C}$ samalla sekoittaen ja muodostunut kiinteä aine kerättiin suotimelle, huuhdottiin isopropanolilla ja kuivattiin tyhjössä 80°C :ssa kuuden tunnin ajan. Suodos väkevöitiin ja jäädytettiin, jolloin saatiin toinen erä tuotetta.
20 Kummallakin voimakkaan keltaisella tuote-erällä oli yksittäiset täplät TLC:ssa (7,5 cm silikageeliä, jossa oli indikaattoria, 9 CH_2Cl_2 : 1 metanolia, UV). Aineen kokonaissaanto oli 306,7 g (88,5 %), sp. $145\text{--}148,5^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 3

- 25 Yhdisteen (II) valmistus suuressa mitassa
Panosta kuiva, typellä huuhdeltu 380 litran (100 gallonan) reaktori, joka on ruostumatonta terästä, tetrahydrofuraanilla (47 kg). Jäädytä THF 5°C :een tai tämän alapuolelle. Lisää hitaasti 15-prosenttista n-butyylilitiumin heksaaniliuosta ($37\text{ kg} \times 0,152 = 5,62\text{ kg}$ n-butyylilitiumia, 87,6 mol) tetrahydrofuraaniin sellaisella nopeudella, että lämpötila pysyy 5°C :n alapuolella. Lisää hitaasti di-isopropyylimiinia (8,9 kg, 87,9 mol) seokseen sellaisella nopeudella, että reaktiolämpötila
35 pysyy 5°C :n alapuolella. Lisää hitaasti 2-pikoliinia

(8,3 kg, 89,1 mol) reaktioliuokseen nopeudella, joka pitää reaktiolämpötilan 5°C :n alapuolella. Liuota eri reaktorissa N-p-anisoyyli-antranilaatti (7,7 kg, 27 mol) lämpimään (noin 30°C) tetrahydrofuraaniin (47 kg). Lisää tämä liuos hitaasti 2-pikolyylilitiumseokseen nopeudella, joka pitää reaktiolämpötilan alle 10°C :ssa. Kun lisäys on tehty, lämmitetään seos noin 20°C :een ja sekoitetaan 15 minuutin ajan. 1895 litran (500 gallonan) lasilla vuorattu reaktori panostetaan H_2O :lla (135 kg) ja etikkahapolla (13,5 kg, 224,6 mol). Jäähdytä seos noin 0°C :een ja lisää THF-liuos tähän jäähdytettyyn seokseen. H_2O -kerros (pohja) erotetaan ja pestään metyleenikloridilla (2 x 58 kg). Orgaaniset kerrokset yhdistetään ja haihdutetaan tyhjiössä. Lisätään isopropanolia (143 kg) ja seosta kuumennetaan kunnes se refluksoituu. Seos väkevöidään tyhjiössä tilavuudeltaan puoleen ja jäähdytetään noin 0°C :een. Kiinteä aine otetaan talteen ja pestään isopropanolilla (2 x 6 kg). Kiinteä aine kuivataan noin 40°C :ssa tyhjiössä, jolloin saadaan 8,25 kg (89 %) tuotetta (II).

Esimerkki 4

2-(2-pyridyyliasetyyli)-p-anisanilidin hydrokloridi (II-hydrokloridi)

2-(2-pyridyyliasetyyli)-p-anisanilidia (II) (25,0 g, 0,0722 mol) liuotettiin varovasti lämmittäen 500 ml:aan tetrahydrofuraania. Kirkkaan keltainen liuos jäähdytettiin jäähauteella ja lisättiin 6,5 ml (0,078 mol) 12 N HCl. Keltainen väri katosi ja valkoinen sakka muodostui välittömästi. Kiinteä aine kerättiin suotimelle, huuhdottiin THF:lla ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin 27,4 g valkoista kiinteää ainetta (99,3 %), sp. $190,5-191,5^{\circ}\text{C}$ (hajosi)

Esimerkki 5

4-metoksi-2'-[2-(1-metyyli-2-piperidyyli)etyyli]-
bentsanilidi (I), enkainidi

- Seosta, jonka muodostivat 53,5 g (0,1397 mol) 2-
- 5 (2-pyridyyliasetyyli)-p-anisanilidihydrokloridia, 1,0 g
platinakatalyyttiä (2,5 - 5 % Pt/C tai PtO₂) ja 1,0 l
jäätikkoa, sekoitettiin kiivaasti vedyn heikossa yli-
paineessa 23-25°C:ssa 20 tuntia, jona aikana absorboitui
0,43 moolia (3,08 ekvivalenttia) H₂. Katalyytti poistet-
- 10 tiin suodattamalla seliittikerroksen läpi. Suodos palau-
tettiin pulloon ja lisättiin 10,0 g 10-prosenttista Pd/C
typpikehässä. Seosta sekoitettiin kiivaasti vedyssä,
kun se oli kuumennettu 60 ± 3°C:een. Kun oli kulunut
vielä 6,5 tuntia, oli vedyn kokonaiskulutus noussut
- 15 0,71 mooliin (5,08 ekvivalenttia, 101,6 % teoreettises-
ta). Seos jäähdytettiin 25°C:een ja 22,7 g formaliinia
(37 painoprosenttia formaldehydiä, 8,4 g, 0,28 mol)
ruiskutettiin reaktioseokseen. Seosta sekoitettiin
kiivaasti H₂:ssa 23-25°C:ssa 20 tuntia, tämän ajan ku-
- 20 luessa absorboitui 0,1452 moolia (1,04 ekvivalenttia) H₂.
Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöi-
tiin tyhjössä paksuksi öljyksi. Kahdesti öljy sekoitet-
tiin 200 ml:aan isopropanolia ja tislattiin tyhjössä
90°C:ssa paksuksi öljyksi. Öljy liuotettiin 200 ml:aan
- 25 kiehuvaan isopropanolia. Liuosta sekoitettiin, ympätettiin
yhdisteellä (I) ja jäähdytettiin 10°C:een 1 tunti. Kiin-
teä aine otettiin talteen suotimelle, huuhdottiin kyl-
mällä isopropanolilla (2 x 2,0 ml), jolloin saatiin
38,6 g (67,4 %) tuotetta, sp. 181,5 - 184,5°C. Lisää
- 30 tuotetta saatiin isopropanolisuodoksesta, niin että en-
kainidin kokonaisannoksi tuli 76,1 %.

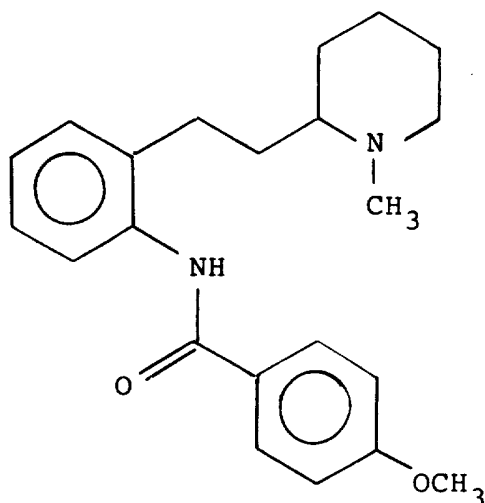
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 4-metoksi-2'-[2-(1-metyyli-2-piperidyyli)etyyli]bentsanilidin (I)

5

10

15



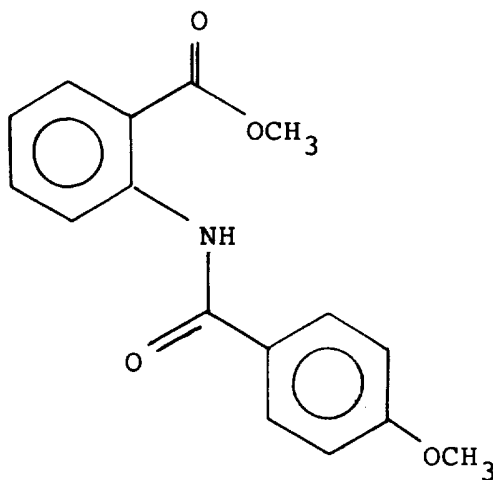
I

valmistamiseksi, jossa menetelmässä

A) metyyli-N-p-anisoyylantranilaatti (III)

20

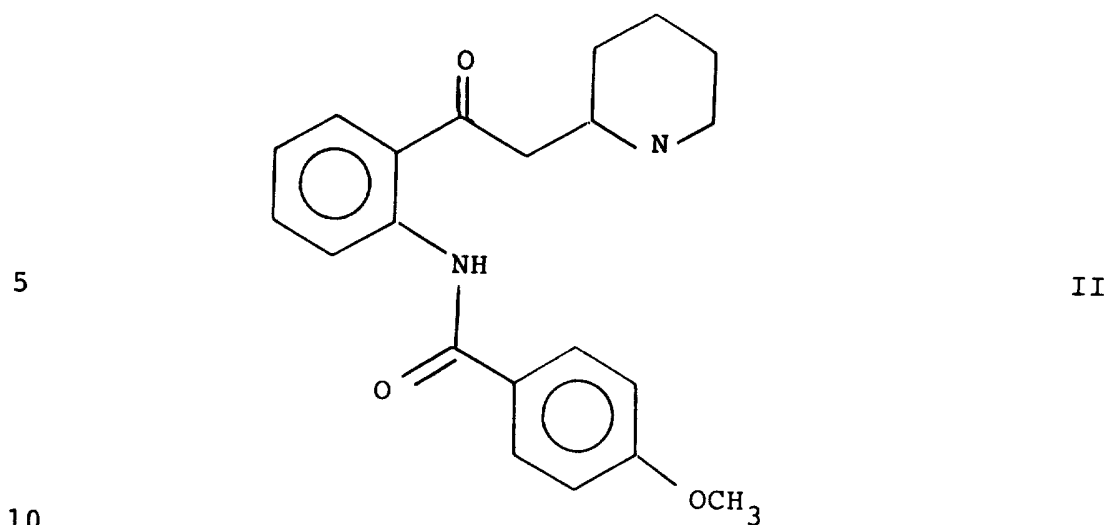
25



III

30

saatetaan reagoimaan 2-pikolyyllitiumin kanssa, jolloin saadaan 2-(2-pyridyliasetyyli)-p-anisanilidi (II)



B) muodostetaan yhdisteen (II) happoadditio-
suola, ja

15 C) saatetaan tämä suola reagoimaan vedyn kans-
sa platina- ja palladiumkatalyyttien ja formaldehydyli-
määrän läsnäollessa,
t u n n e t t u siitä, että hydrogenointivaihe C) käsit-
tää kolme vaihetta:

- 20 a) hydrogenoidaan 2-(2-pyridyyliasetyyli)-p-anisanilidin
happoadditiosuolaa jääetikassa platinakatalyytin läsnäol-
lessa, kunnes vedynkulutus nousee 3 ekvivalenttiin,
b) korvataan platinakatalyytti palladium-hiili-katalyytil-
lä ja jatketaan hydrogenointia, kunnes vielä 2 ekvivalent-
tia vetyä on absorboitunut, ja
25 c) lisätään ylimäärin 37-prosenttista formaliinia ja jat-
ketaan hydrogenointia, kunnes vedyn absorboituminen on
päättynyt.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että 2-(2-pyridyyliasetyyli)-p-
30 anisanilidin hydrokloridisuolaa sekoitetaan platinakata-
lyytin kanssa vedyssä lievässä ylipaineessa jääetikassa
suunnilleen huoneen lämpötilassa, kunnes kolme ekvivalent-
tia vetyä on absorboitunut, poistetaan platinakatalyytti

suodattamalla ja lisätään suodokseen kuivaa palladium-
hiili-katalyyttiä ja sitten sekoitetaan tätä reaktioseos-
ta vedyssä lämpötilassa 55°C - 95°C , kunnes on absorboi-
tunut vielä kaksi ekvivalenttia vetyä, jäähdytetään seos
5 25°C :seen tai tätä alempaan lämpötilaan ja ruiskutetaan
reaktioseokseen ylimäärin 37-prosenttista formaliinia,
minkä jälkeen sekoitetaan vedyssä lämpötilassa 20°C -
 40°C , kunnes vedyn absorboituminen on kokonaan päättynyt.

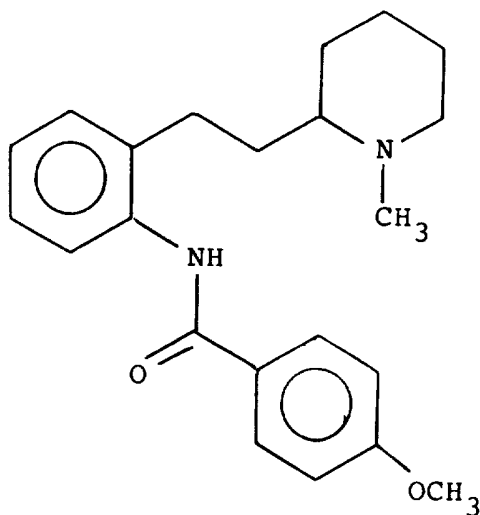
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 4-metoxi-2'-[2-(1-metyl-2-piperidiny)etyl]bensanilid (I)

5

10

15



I

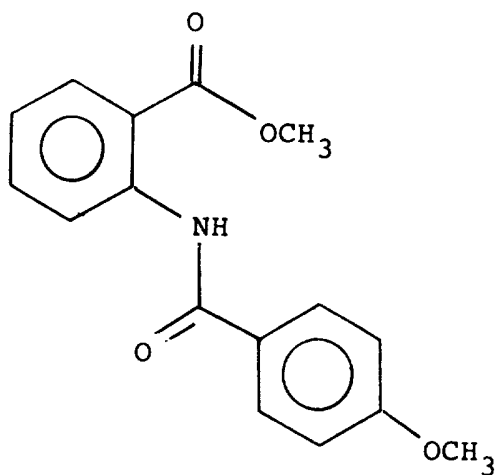
vid vilket förfarande man

A) omsätter metyl-N-p-anisoylantranilat (III)

20

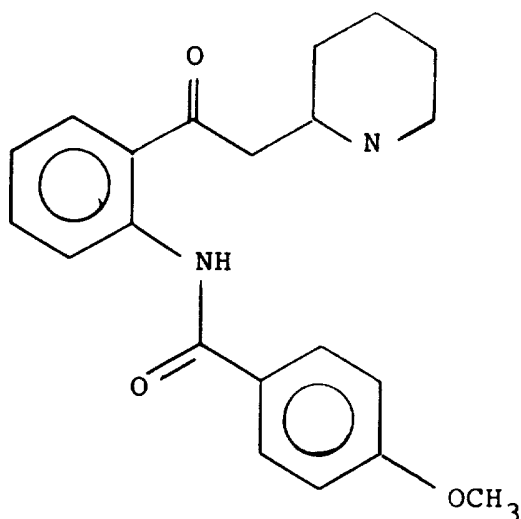
25

30



III

med 2-pikolyllitium för erhållande av 2-(2-pyridylacetyl)-p-anisanilid (II)



II

B) bildar ett syraadditionssalt av föreningen (II) och

C) omsätter detta salt med väte i närvaro av platina- och palladiumkatalysatorer och ett överskott av formaldehyd,

k ä n n e t e c k n a t därav, att hydrogeneringssteget C) omfattar tre steg:

a) ett syraadditionssalt av 2-(2-pyridylacetyl)-p-anis-anilid i isättika hydrogenas i närvaro av en platina-katalysator tills väteupptagningen uppnår 3 ekvivalenter, b) platinakatalysatorn ersätts med en palladium-på-kolkatalysator och hydrogeneringen fortsätts tills ytterligare 2 ekvivalenter väte har absorberats och

c) ett överskott av 37-%ig formalin tillsätts och hydrogeneringen fortsätts tills väteabsorptionen har upphört.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omrör hydrokloridsaltet av 2-(2-pyridylacetyl)-p-anisanilid med en platina-katalysator under väte vid ringa övertryck i isättika vid ungefär rumstemperatur tills 3 ekvivalenter väte har absorberats, avlägsnar platinakatalysatorn genom filtrering och sätter en torr palladium-på-kolkatalysator till

- filtratet och därefter omrör denna reaktionsblandning under väte vid 55°C - 95°C tills ytterligare 2 ekvivalenter väte har absorberats, kyler blandningen till 25°C eller därunder och injicerar ett överskott av 37-%ig formalin i reaktionsblandningen, följt av omröring under väte vid en temperatur av 20°C - 40°C tills väteabsorptionen har helt upphört.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—