

215



PATENTE DE INVENCION

Case 2525.37/KU/MK.

345284

Memoria Descriptiva

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE OXADIAZOL".-

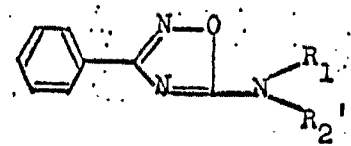
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona con un
procedimiento para la producción de derivados de oxadiazol

24 FEB 1967

345284

La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula Ia,



Ia

en la que o R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno significan un radical 4-(2-hidroxietil)-1-piperacínilo,

o R₁ significa un radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, y

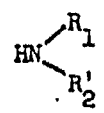
R₂ significa un radical 1-metil-4-piperidilo, un radical 2-(1-metil-2-piperidil)etilo o un radical de fórmula -A-NR₃R₄, en la que

R₃ significa un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

R₄ significa un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical cicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono o un radical alquenoilo o alquínilo inferior que contiene de 3 a 5 átomos de carbono, y

A significa un radical alquilenos recto o ramificado de 2 a 4 átomos de carbono,

y sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque se reacciona con 5-cloro-3-fenil-1,2,4-oxadiazol con una amina de fórmula general II,



II

en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, en presencia de un agente ligador de ácidos,

- 3 -
345284



2525/I

y cuando se requieren sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, se hacen reaccionar los compuestos resultantes con ácidos inorgánicos u orgánicos.

Los siguientes son métodos preferidos para la producción de los compuestos del invento:

Los siguientes son ejemplos de aminas adecuadas de fórmula II: 1-(2-hidroxietyl)piperacina, N,N,N'-trimetiletieno-diamina y 1-metil-2-(2-metilaminoetyl)piperidina. La reacción de la amina de fórmula II con el 5-cloro-3-fenil-1,2,4-oxadiazol se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno, tolueno, cloroformo o dioxano. Puede usarse como agente ligador de ácidos una base inorgánica, por ejemplo carbonato potásico, una base orgánica terciaria, por ejemplo trietilamina, o preferentemente una segunda molécula-gramo de la amina de fórmula II. La reacción generalmente es ligeramente exotérmica y se efectúa preferentemente a temperatura ambiente. La reacción generalmente tiene una duración de media hora hasta una hora.

La mezcla de la reacción puede seguirse elaborando sacudiéndola con agua y con un disolvente orgánico no mezclable con agua, por ejemplo benceno, separando la fase orgánica, secando, por ejemplo sobre sulfato magnésico, y luego evaporando el disolvente.



345284

Los compuestos de fórmula Ia obtenidos por las variantes del procedimiento arriba descritas pueden purificarse en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cristalización, cromatografía de adsorción y/o formación de sales. Son compuestos básicos y forman sales estables con ácidos orgánicos o inorgánicos; estas sales generalmente son cristalinas e hidrosolubles. La producción de estas sales también queda incluida en la presente invención. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, maleico, fumárico, tartárico, ciclohexilsulfámico, metano-, benceno- o p-tolueno-sulfónico.

Los derivados de oxadiazol de fórmula Ia no han sido descritos hasta ahora en la literatura. Se caracterizan por valiosas propiedades farmacodinámicas. Así, en ensayos efectuados con animales, exhiben efectos analgésicos/antiflogísticos, tienen efectos de inhibición de la monoamino-oxidasa, inhiben los efectos de la reserpina y la tetrabenacina y refuerzan la reacción de la tiramina sobre la presión sanguínea y sobre la membrana nictitante. Además reducen la presión sanguínea de animales hipertónicos.

- 5 -
345284



2525/I

Los compuestos del invento pueden, por lo tanto, ser usados como analgésicos/antiflogísticos en el tratamiento del dolor y de las inflamaciones de orígenes diversos, pero también son adecuados en el tratamiento de enfermedades cardíacas y circulatorias, por ejemplo hipertonia o Angina pectoris. Pueden usarse en la psiquiatría en el tratamiento de condiciones de depresión de orígenes diversos debido a su efecto psicoestimulante y aumentador de los impulsos. La dosificación diaria de promedio asciende a 0.1 a 10 mg/kg de peso del cuerpo del animal pequeño de sangre caliente.

Los compuestos de fórmula Ia o sus sales de adición de ácido hidrosolubles, fisiológicamente toleradas, pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas, por ejemplo tabletas, grageas, soluciones inyectables y supositorios, para aplicarse, por ejemplo en forma entérica o parentérica. Aparte de los adyuvantes orgánicos e inorgánicos, farmacológicamente inertes, usuales, por ejemplo lactosa, almidón, talco, ácido esteárico, agua, alcoholes, glicerina, aceites naturales o endurecidos y ceras, estas preparaciones también pueden contener adecuados agentes de conservación, estabilización o humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes o colorantes y aromatizantes.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado, sin correcciones.

- 6 -
345284



2525/I

EJEMPLO 1: 5-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperaciny]-
3-fenyl-1,2,4-oxadiazol.

5 Se añaden por gotas 14,5 g de 1-(2-hidroxietyl)-
piperacina, disueltos en 30 cc de benceno, a una solución de 10 g de
5-cloro-3-fenyl-1,2,4-oxadiazol en 100 cc de benceno, con agitación,
con lo cual la temperatura sube hasta aproximadamente 35°. Se agita
durante otra hora y luego se sacude la mezola de reacción con agua.
Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se concentra
mediante evaporación. El compuesto indicado en el título cristaliza
10 de cloruro metilénico/éter de petróleo en prismas con un P.F. de
81-83°.

EJEMPLO 2: 5-[N-(2-dimetilaminoetyl)metilamino]-
3-fenyl-1,2,4-oxadiazol.

15 Se añaden por gotas 10 g de 5-cloro-3-fenyl-1,2,4-oxa-
diazol, disueltos en 150 cc de benceno, con agitación a una solución
de 34,2 g de N,N,N'-trimetiletyl-diamina en 140 cc de benceno, con lo
cual la temperatura sube hasta aproximadamente 35°. Se agita durante
otra hora y luego se sacude la mezcla de reacción con agua. Se separa
la fase orgánica, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra
20 mediante evaporación. El 5-[N-(2-dimetilaminoetyl)-metilamino]-3-fenyl-
1,2,4-oxadiazol bruto obtenido como residuo se convierte en su
clorhidrato; prismas con un P.F. de 163-165° de metanol/éter.

EJEMPLO 3: 5-[N-(2-(1-metil-2-piperidil)etyl)metilamino]-
3-fenyl-1,2,4-oxadiazol.

25 Se añaden por gotas 9,97 g de 1-metil-2-(2-metilaminoetyl)-
piperidina, disueltos en 20 cc de benceno, con agitación a una solución
de 5,7 g de 5-cloro-3-fenyl-1,2,4-oxadiazol en 50 cc de benceno, con lo
cual la temperatura sube hasta aproximadamente 35°. Se agita durante



1967 2525/I

345284

otra hora a temperatura ambiente y luego se sacude la mezcla de
reacción con agua. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato
magnésico y se concentra mediante evaporación. Se cromatografía el
residuo con cloroformo sobre 30 partes de gel de sílice, con lo cual
5 se lava de la columna el 5-N-[2-(1-metil-2-piperidil)etil]metilamino}-
3-fenil-1,2,4-oxadiazol con cloroformo conteniendo 5 % de metanol, y
luego se convierte en su clorhidrato; prismas con un P.F. de 152-154°
de acetona/éter.



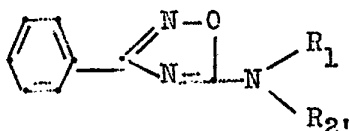
345284

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente in-

- 5. indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Suiza con fecha y número siguientes: 23 de septiembre de 1966, nº 13774/66 y adición de
- 10. 11 de abril de 1967, nº 5117/67; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor. Siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: Procedimiento para la producción
- 15. de derivados de oxadiazol; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la producción de derivados de oxadiazol, de fórmula Ia,



Ia

- en la que R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno significan un radical 4-(2-hidroxietil)-1-piperacínilo, o R_1
- 20. significa un radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, y R_2 significa un radical 1-metil-4-piperidilo, un radical 2-(1-metil-2-piperidil)etilo o un radical de fórmula $-A-NR'_3R'_4$, en la que R'_3 significa un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

345284



5. R'_4 significa un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical cicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono o un radical alqueno o alquinilo inferior que contiene de 3 a 5 átomos de carbono, y A significa un radical alquileo recto o ramificado de 2 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar 5-cloro-3-fenil-1,2,4-oxadiazol con una amina de fórmula general II,



10. en la que R_1 y R'_2 tienen los significados arriba indicados, en presencia de un agente aceptor de ácidos.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las aminas de fórmula II, se seleccionan de 1-(2-hidroxietyl)-piperacina, N,N,N'-trimetiletieno-diamina, y 1-metil-2-(2-metilaminoetyl)piperidina.

15. 3.- Procedimiento para la producción de derivados de oxadiazol; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

21 SEP. 1967

SANDOZ, A.G.

A. GOMEZ RODRY
 D. E. El... .. González Ruiz