

m1/33423
EX-I



376329 24 EN

376329

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE 07
SUBCLASE D

P A T E N T E D E I N V E N C I O N
=====

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

INDUSTRIE CHIMICHE ITALIANE I.C.I. - S.a.s.

entidad italiana, domiciliada en Via
Enrico Fermi 26-30, Settimo Milanese,
Milán, Italia, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NICOTI-
NATOS"

=====



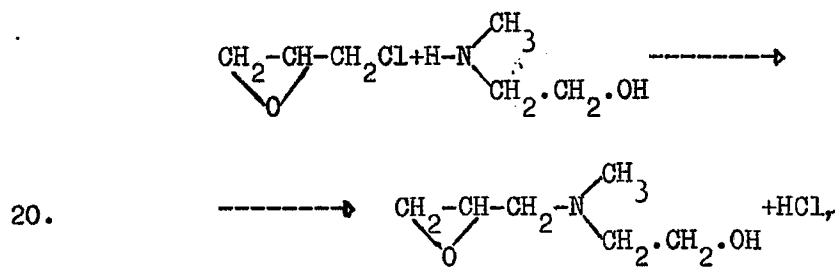
376329

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la fabricación del nicotinato de 7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3 (2-hidroxi-etil)-metilamino-propil-7-teofilina que resulta ventajoso respecto a la técnica anterior, tanto bajo el punto de vista del mayor rendimiento del proceso (debido a una importante reducción de los ingredientes cargados al principio de la reacción, a igualdad de producto obtenido), como bajo el punto de vista de la simplicidad de la instalación necesaria para la realización del mismo proceso. - - - - -

En particular, el procedimiento según la invención prevé las tres fases siguientes, todas realizadas en un sólo destilador: - - - - -

a) reacción, a temperatura ordinaria, entre la epí-clorhidrina y metiletanolamina, según el esquema: - - - - -



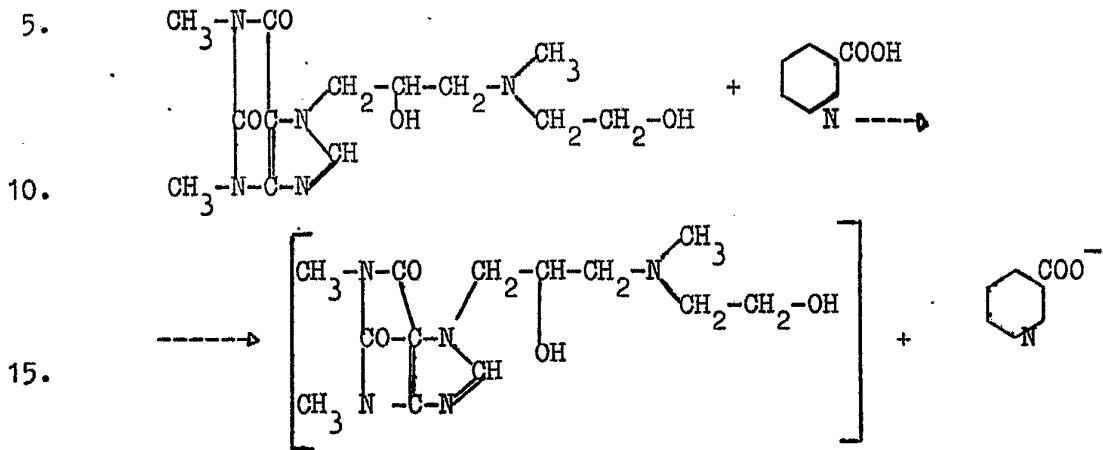
con obtención del aminoalcohol y de ácido clorhídrico. En esta primera fase se emplea como diluyente de la reacción acetato de etilo (obsérvese que el diluyente es necesario dada la

376329

24 ENE



nico en relación estequiométrica. Al final de la reacción el cloroformo se separa por destilación y el residuo se vuelve a tomar con agua. La salificación puede representarse con el esquema siguiente: - - - - -



Esta solución, previa decoloración con carbón, se concentra y se seca bajo vacío. Finalmente se cristaliza el producto final a partir de metanol. - - - - -

20. Debe observarse que en esta tercera fase, para la salificación del derivado teofilínico con el ácido nicotínico, el hecho de que éste último se utilice en cantidad estequiométrica supone una economía de ácido del orden del 10% respecto al proceso tradicional. - - - - -

25. Una ventaja importante del procedimiento según la presente invención es que, a pesar de estar constituido por tres fases distintas, se realiza en un sólo destilador, de tipo simple y bien conocido en la técnica. - - - - -

30. En sustancia, por lo tanto, respecto a los procedimientos conocidos para la preparación del compuesto que cons-

376329

24



tituye el objetivo de la presente invención, se pueden citar las siguientes diferencias más notables: - - - - -

5. 1) Empleo de los ingredientes de reacción (es decir, epiclorigidrina, metiletanolamina, teofilina y ácido nicotínico) en relaciones practicamente estequiométricas, lo que supone, a igualdad de rendimiento, las economías anteriormente indicadas de los mismos ingredientes. - - - - -
10. 2) Empleo de un solvente primario, el acetato de etilo, en vez de los alcoholes comunmente utilizados para este fin, de modo que se desarrolle sobre el ácido clorhídrico de reacción un efecto tampón. De hecho, la marcha de todo el proceso y el grado de pureza del producto final dependen substancialmente de la fase (a). Entonces, el efecto tampón ejercido por el acetato de etilo evita toda posible desnaturalización de la
15. epiclorigidrina (que, como es bien conocido, tiene una molécula extremadamente reactiva y por ello frágil) y se evita además, en medida substancial, la formación de subproductos dañosos y dificilmente eliminables, los cuales perturban considerablemente las fases restantes del proceso y perjudican
20. el producto desde el punto de vista de la calidad y de la pureza. - - - - -
- 3) Empleo del derivado cálcico de la teofilina en vez del sodico. - - - - -
25. 4) Extracción con cloroformo del derivado xantínico, lo que facilita su separación. - - - - -
- 5) Salificación de la base xantínica en el solvente mencionado con el ácido nicotínico. - - - - -

376329



Los ejemplos siguientes, que se dan únicamente a título ilustrativo y no limitativo, se proporcionan para aclarar mejor el procedimiento según la presente invención. - - -

Ejemplo 1

5. En un destilador con agitador se cargan 800 kg de éter acético y 75 kg de epiclorhidrina calculada al 100%; bajo buena agitación se añade una pequeña porción del total de 75 kg de metiletanolamina absoluta, para iniciar la reacción, que se manifiesta con ligero aumento de temperatura, añadiendo luego el resto poco a poco, refrigerando externamente, de modo que la temperatura de la masa no supere los 20°C. Al acabar la adición se prosigue la agitación durante una media hora larga, después de lo cual se destila el solvente a ligera presión reducida. Se carga entonces en el destilador la solución acuosa de 180 kg de teofilina calculada anhidra en 390 kg de lechada de cal al 10% calentando la masa, bajo suave agitación, durante cosa de una hora. Enfriada la masa, se extrae, en varias veces, con cloroformo técnico y se abandona la fase acuosa. - - - - -
- 10.
- 15.
20. Se añaden, en el mismo aparato, a la solución clorofórmica de la 7[beta-oxi-gamma-(metil-beta'-oxietilamino)propil]-teofilina 105kg de ácido nicotínico, se destila el solvente, se disuelve el residuo en agua, se decolora con carbón, se filtra, se concentra bajo vacío a película, se seca una delgada capa en cubetas, siempre bajo vacío, cristalizando finalmente el producto a partir del metanol. Rendimiento medio 95%. -
- 25.

376329



Ejemplo 2

Se repite el ejemplo 1, excepto que el éter acético se recupera mediante destilación en corriente de vapor y la solución acuosa se concentra, primero, a presión normal y, sólo al final, bajo vacío. Los resultados obtenidos son también en este caso excelentes. - - - - -

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

10. R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento para la fabricación de nicotinas, y más particularmente del nicotinato de 7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3 (2-hidroxi-etil)-metilamino-propil-teofilina, caracterizado por las operaciones de: (a) hacer reaccionar, a temperatura ordinaria, cantidades estequiométricas de epíclorhidrina y metiletanolamina, en presencia de acetato de etilo como diluyente de reacción; (b) destilar el solvente, añadiendo al aminoalcohol así obtenido la cantidad estequiométricamente correspondiente del derivado cálcico de la teofilina, calentando gradualmente bajo agitación a 80-85° durante un período de 8-10 horas, y extrayendo en frío con cloroformo el producto de reacción, 7- $\sqrt{\beta}$ -oxi-gamma-(metil-beta'-oxietilamino)propil-teofilina; (c) salificar a temperatura ordinaria el derivado teofilínico en solución en cloroformo con una cantidad estequiométricamente correspondiente de ácido nicotínico, separando el cloroformo por destilación y recuperando el residuo. - - - - -

24



376329

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque todas las fases se realizan sucesivamente en un sólo destilador. - - - - -

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho residuo, tomado de nuevo con agua, se decolora con carbón, se concentra y se seca bajo vacío y finalmente se recristaliza a partir de metanol. - - - - -

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el secado se efectúa, primero, a presión ordinaria y, en la fase final, bajo vacío. - - - - -

5.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NICOTINATOS" - - - - -

15. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ocho hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 24 ENE. 1970

P. A. M. CURELL SUÑOL