

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

| | | | |
|-------|----------------|--|--------|
| 10 ES | 11 21 22 | NUMERO 457688 FECHA DE PRESENTACION | 10 A 1 |
|-------|----------------|--|--------|

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|--|--|--------------------------------------|
| 50 PRIORIDADES: 51 NUMERO | 52 FECHA 29 NOV. 1977 | 53 PAIS |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 48 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D, C07F A61K | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| 64 TITULO DE LA INVENCION "Nuevo procedimiento de obtención de sales ácidas de adición de 3-fenil-5-dietilamino- <i>et al.</i> -1,2,4-oxodiazol." | | |
| 71 SOLICITANTE (S) VALLES QUIMICA, S.A. | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE Carretera de Puigcerdá, Km.24, LLISSA DE VALL (Barcelona) | | |
| 72 INVENTOR (ES) D.Giorgio BRUZZI D.Josep A. CANICIO CHIMENO D.Francisco Javier VILA PAHI | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| 74 REPRESENTANTE D.Pedro SUGRAÑES FERRER, Agente Oficial de la Propiedad Industrial | | |

PATENTE DE INVENCION

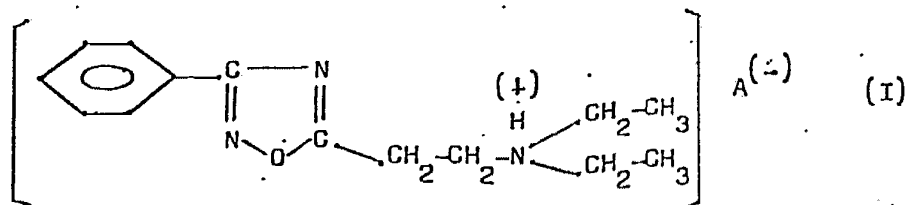
Por "Nuevo procedimiento de obtención de sales ácidas de adición de 3-fenil-5-dietilamino-etil-1,2,4-oxodiazol".

5

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de obtención de sales ácidas de adición de 3-fenil-5-dietilamino-etil-1,2,4-oxodiazol, correspondiente a la fórmula general

10



donde $A^{(-)}$ representa un anión farmacológicamente utilizable, particularmente cloruro, citrato, fosfato y malato.

Estos compuestos son ampliamente usados en la terapéutica de las afecciones respiratorias.

5 La base necesaria para la obtención de estas sales ácidas de adición es un líquido viscoso, de difícil manejo y purificación, que normalmente se obtiene con características organolépticas extrañas a las del producto standard y que afectan particularmente al color y al olor. El
10 procedimiento de la presente Patente de invención presenta, en este punto, sobre los restantes procedimientos conocidos, la ventaja de incluir una purificación de la base por destilación molecular, lo que permite obtener un producto prácticamente incoloro e inodoro cuyas propiedades se conservan
15 e incluso se mejoran al ser transformado en sal ácida de adición.

El presente procedimiento se caracteriza, además, por utilizar como producto de partida la oxima del benzaldehído, que es transformada en tres simples etapas en el
20 producto final.

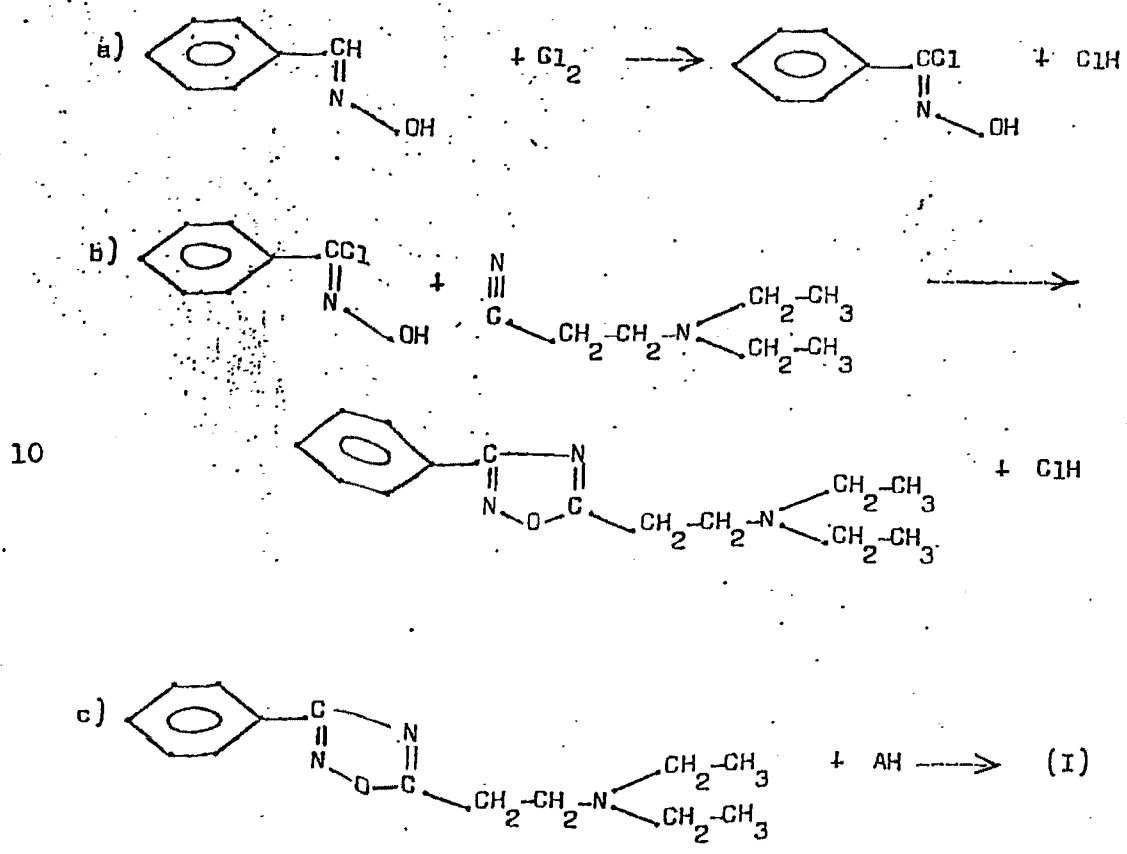
Estas etapas son:

- a) Cloración con cloro gaseoso en medio acuoso ácido
- b) Reacción del derivado clorado con dietilamino-

-propionitrilo, en medio bencénico, con formación del anillo de 1,2,4-oxadiazol.

c) Destilación molecular de la base obtenida seguida de reacción con el correspondiente ácido en medio orgánico anhidro, para formar la sal ácida de adición.

El siguiente esquema ilustra la secuencia química del proceso:



Se expone a continuación unos ejemplos manipulativos del procedimiento objeto de la presente Patente de invención, que ilustran la misma sin pretender limitarla:

5 Ejemplo 1.- Obtención del clorhidrato de 3-fenil-5-dietilamino-etil-1,2,4-oxodiazol.

En un reactor se introducen la oxima del benzaldehído y ácido clorhídrico al 10% en la proporción de un mol de oxima por cada litro de solución ácida. Se borbotea gas cloro, de forma suave, con agitación y controlando la temperatura por debajo de 20° C, hasta absorción de la cantidad estequiométrica de cloro. Una vez completada la cloración se neutraliza la solución acuosa y se extrae dos veces con benceno utilizando cada vez un volumen de benceno equivalente aproximadamente a la mitad del volumen de la solución acuosa.

15 Los extractos bencénicos reunidos se secan sobre sulfato sódico anhidro y se filtran. Se añade, de una sola vez, 3-dietil-amino-propionitrilo en la proporción de 2,4 moles por mol de oxima originaria y se mantiene la masa a 40° C durante aproximadamente 30 horas. El crudo obtenido se destila en un destilador molecular a una primera vez para desprender cabezas de destilación y después se redestila efectuando vacío con difusora (del orden de 0,001 torr.). Se obtiene la base incolora e inodora que por valoración con perclórico en medio acético da una riqueza superior al 99%. La base así obtenida se disuelve en benceno anhidro y se trata con ácido clorhídrico gaseoso hasta precipitación completa del clorhidrato, que se filtra y lava con benceno anhidro y se seca. Punto de fusión: 25 153/156° C.

Ejemplo 2.- Operando analogamente como en el ejemplo anterior pero utilizando en la última fase solución de la base de metanol, se trata con la cantidad estequiométrica de solución metanólica saturada de ácido cítrico, precipitándose el citrato que se filtra y lava con metanol y se
5 seca. Punto de fusión: 144/145° C.

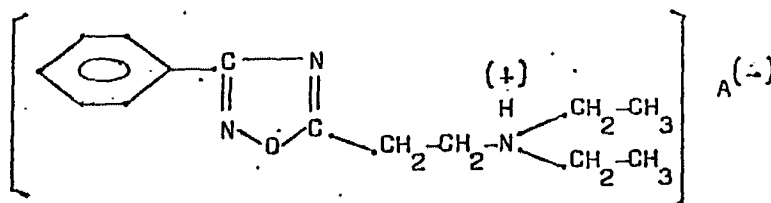
Analogamente, utilizando solución de la base en etanol absoluto y neutralizando con la cantidad estequiométrica de solución etanólica de ácido fosfórico anhídrico, se
10 obtiene el fosfato. Punto de fusión: 122/124° C.

En la ejecución práctica del objeto de la presente Patente de Invención podrán variar cuantos detalles no afecten a su propia esencialidad.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como objeto de la presente Patente de invención:

- 1.- Nuevo procedimiento de obtención de sales ácidas de adición de 3-fenil-5-dietilamino-etil-1,2,4-oxodiazol correspondientes a la fórmula general



donde A⁽⁻⁾ representa un anión farmacológicamente utilizable (cloruro, citrato, fosfato, malato) caracterizado por partir de la oxima del benzaldehído que se somete a las siguientes sucesivas transformaciones: cloración con cloro gaseoso en medio clorhídrico acuoso, seguida de reacción con dietilamino-propionitrilo en medio bencénico, destilación molecular de la base obtenida y reacción de la misma con un ácido en

medio orgánico anhidro, particularmente con ácido clorhídrico, cítrico, fosfórico o málico.

2.- NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE SALES
ACIDAS DE ADICION DE 3-FENIL-5-DIETILAMINO-ETIL-1,2,4-
-OXODIAZOL.

5

Consta la presente Memoria de siete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 9 de abril de 1977

VALLES QUIMICA, S.A.

p. a.

PEDRO SUGRAÑES FERRER

p. p.



Fdo. Pedro Sugañes Mollné