

228018

29 MAY. 1956



P - 14,496

3706 - Anthelmintics. II.

228018

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de LÆVENS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED, entidad danesa, establecida en 19, Brønshøjvej, Copenhague, Dinamarca, por:

"UN METODO DE PRODUCCION DE N-OXIDOS DE AMINO-ALCOHOLES TERCIARIOS".

- o - o - o - o - o - o - o - o - o - o - o - o - o - o - o -

Esta invención se refiere a N-óxidos de aminas de fórmula general:



5

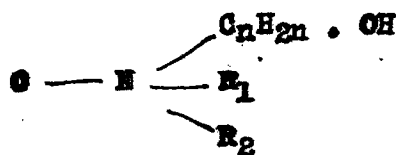
en la que R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo que contiene 1 a 3 átomos de carbono, R<sub>2</sub> un grupo alquilo que con-



228018  
29 MAY. 1935

tiene 10 a 14 átomos de carbono y  $n$  el entero a 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sus sales. Estas aminas y sus sales, que constituyen el asunto descrito en la especificación de mi solicitud de patente española núm. 226.278 han demostrado ser útiles para combatir los helmintos pertenecientes al género *Ascaris* y las amebas en los animales y en el hombre.

Se ha encontrado ahora que los N-óxidos de estas aminas, así como sus sales, poseen la misma propiedad y, además, que son menos tóxicos para los animales y para el hombre. Los mencionados N-óxidos tienen por fórmula general:



en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $n$  tienen la misma significación que se ha dicho antes.

Estos N-óxidos se pueden producir tratando las aminas correspondientes con agentes oxidantes adecuados que contengan oxígeno unido poco firmemente. Son ejemplos de estos agentes oxidantes el peróxido de hidrógeno y los per-ácidos, por ejemplo el ácido per-sulfúrico, el ácido per-acético, el ácido per-benzoico y el ácido per-ftálico. Es aplicable asimismo la oxidación anódica por electrolisis de soluciones que contengan ácido sulfúrico.



228018

Las aminas empleadas como materiales de partida se pueden producir introduciendo uno de los grupos  $R_1$  y  $R_2$  en una etanolamina secundaria que contenga el otro grupo, bien haciendo reaccionar la etanolamina secundaria con un halogenuro del grupo a introducir, o bien tratando la etanolamina secundaria en presencia de un catalizador de la hidrogenación con hidrógeno y el aldehído correspondiente al grupo a introducir y que tenga por fórmula general  $C_{n-1}H_{2n-1}CHO$ , en la que  $n$  es el número de átomos de carbono del grupo alquilo a introducir.

Las aminas se pueden preparar también haciendo reaccionar una amina que tenga por fórmula general  $HNR_1R_2$  con óxido de etileno o de propileno o con etileno clorhidrina o una propileno clorhidrina.

Si uno de los grupos  $R_1$  y  $R_2$  es el metilo, la amina usada como material de partida puede producirse tratando la etanolamina secundaria que contiene el otro grupo con sulfato de dimetilo.

Las sales de las mencionadas aminas, por ejemplo el clorhidrato y el acetato, pueden producirse fácilmente de manera conocida tratando la amina con una solución acuosa del ácido en cuestión y aislando la sal por evaporación del agua.

Entre los  $N$ -óxidos de acuerdo con la invención el  $N$ -óxido de  $N$ -lauril- $N$ -metil-2-aminoetanol es particularmente eficaz contra los gusanos mencionados.

Se han realizado ensayos "in vitro" con

29 MAR 1968

el objeto de determinar el efecto de los compuestos de la invención. Los objetos de ensayo fueron gusanos de las especies *Ascaris lumbricoides* suum, que se expusieron a soluciones de compuestos de la invención en soluciones salinas fisiológicas. En la tabla siguiente, los números que figuran en la columna encabezada "a" representan el logaritmo negativo de la concentración del compuesto, por la cual resultaron muertos el 50 % de los gusanos:

|    | <u>Compuesto</u>                            | <u>a</u> |
|----|---|----------|
| 10 | N-óxido de N-lauril-N-metil-2-aminoetanol   | 3,3      |
|    | N-óxido de N-miristil-N-metil-2-aminoetanol | 2,9      |

Los ejemplos siguientes son ilustrativos de los compuestos de la invención y de los métodos de producción de los mismos.

15

Ejemplo 1

Se mezclaron 70 g. de N-lauril-N-metil-2-aminoetanol con 230 ml. de agua destilada y 55 ml. de peróxido de hidrógeno al 30 %, con lo que se formó un líquido viscoso y límpido. Después de tres días de reposo a la temperatura ambiente el líquido era más fluido. El exceso de peróxido de hidrógeno se descompuso añadiendo una pequeña cantidad de negro de platino y agitando hasta que la reacción al peróxido de la mezcla era negativa.

20

Luego, la mezcla se filtró y se evaporó en el vacío hasta sequedad. El residuo se secó en el vacío

25



236  
223018

sobre pentóxido fosforoso, con lo cual se le obtuvo en estado cristalino. El punto de fusión del N-óxido crudo así producido era de 65-75° C. Al recristalizarle, de 100 ml. de benceno se obtuvieron 55-60 g. de un producto purificado de punto de fusión 78-79° C.

#### Ejemplo 8

Se mezclaron 20 g. de N-miristil-N-metil-2-aminoetanol con 14 ml. de butanol y con 10 g. de peróxido de hidrógeno al 30 %. La mezcla se calentó a 80° C. durante 10 horas. Después de enfriar, se añadieron 22 ml. de butanol junto con ácido clorhídrico concentrado hasta reacción neutra (aproximadamente 7 ml.) El disolvente se destiló después en vacío a una temperatura del baño de un máximo de 65° C y el residuo se re-cristalizó de acetona. El rendimiento fué de aproximadamente 18 g. de clorhidrato de N-óxido de N-miristil-N-metil-2-aminoetanol en forma de una bella sustancia cristalina. Por calentamiento en un tubo capilar de punto de fusión, la sustancia se sinterizó a 70-75° C, dando una masa clara viscosa que no se volvió fluida hasta unos 140° C.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 18 de Abril de 1955, bajo el Núm. 11178/55, provisional, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad



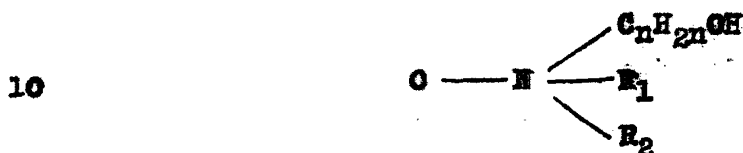
228018

Industrial.

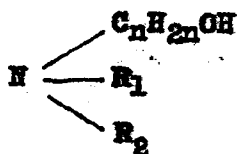
- O - N O T A - O -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

12. - Un método de producción de N-óxidos de amino-alcoholes terciarios de fórmula



en la que  $\text{R}_1$  representa un grupo alquilo que contiene 1 a 3 átomos de carbono,  $\text{R}_2$  representa un grupo alquilo que contiene 10 a 14 átomos de carbono, y  $n$  es el entero 2 ó 3, y sales de estos N-óxidos, en el que un amino-alcohol terciario de fórmula





29  
228018

5 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  se definen como anteriormente, se hace reaccionar con un agente oxidante que contiene oxígeno unido poco firmemente, y el N-óxido resultante se aísla de la mezcla reaccionante, bien como tal o bien en forma de sal.

2º. - El método de la reivindicación 1, en el que el agente oxidante es peróxido de hidrógeno o un per-ácido.

10 3º. - Un método de producción de n-óxidos de amino-alcoholes terciarios.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de siete hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 29 MAY 1956

P. A.

Alberto de la Hoz  
Per Rodin  
*Alberto de la Hoz*

DG/.