

228657



228657

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

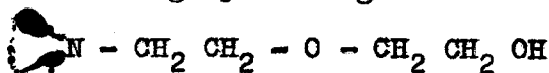
DE UNA PATENTE DE INVENCION POR VEINTE AÑOS EN ESPAÑA A FAVOR
DE DON HENRI MORREN, DE NACIONALIDAD BELGA, RESIDENTE EN FOREST-
BRUXELLES (BELGICA).

s o b r e :

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PRODUCTOS DE OXIETILACION
DE COMPUESTOS AMINADOS".



El presente invento se refiere a sustancias, que contienen al menos un grupo nitrogenado de la fórmula:



perteneciendo el átomo de nitrógeno a un compuesto heterocíclico.

5.-

Estas sustancias poseen propiedades farmacológicas particulares. Son analgésicos poderosos. Además, asociados a otros medicamentos, obran como potencializadores aumentando considerablemente el efecto producido. Finalmente, las sustancias del presente invento tienen una toxicidad relativamente débil.

10.-

Las sustancias del tipo $\text{R} = \text{N} - \text{CH}_2 \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}$ se obtienen por acción del óxido de etileno sobre un compuesto de la fórmula $\text{R} = \text{NH}$ (siendo RNH un compuesto heterocíclico).

15.-

Se puede producir la misma reacción sobre el compuesto $\text{R} = \text{N} - \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}$. La separación de la sustancia buscada se hace, ya por destilación fraccionada, ya por cristalización fraccionada.

20.-

Las sustancias del invento se preparan igualmente por reacción de 2 - (2 - cloretoxi) - etanol con un compuesto $\text{R} = \text{NH}$, o mediante reacción del derivado monosódico del etilenglicol sobre los compuestos de la fórmula $\text{R} = \text{N} - \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{Cl}$.

Si el compuesto heterocíclico de partida contiene dos átomos de nitrógeno aminado, se obtienen sustancias que tienen dos grupos $\text{N} - \text{CH}_2 \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}$.

25.-

EJEMPLO 12 10 - 2 - (2-hidroxietoxi)-etil - fenotiacina.

30.-

Se produce la reacción de 10 grs. de sodio con 500 cm³ de amoníaco líquido. Una vez formado el amido de sodio, se añade una suspensión de 100 grs de fenotiacina en 400 cms³ de tolueno. Se elimina el amoníaco y se calienta durante 2 horas



al baño maria hirviendo. Se enfría la mezcla reaccional a 50°C., aproximadamente y se introducen en ella 50 grs. de óxido de etileno, lo que requiere unas 5 horas. Se observa la disolución progresiva del derivado sódico de la fenotiacina.

5.- Después del enfriamiento, se lavan varias veces con agua, se evapora el tolueno y se fracciona el residuo en vacío completo. Se obtienen 35 grs. de 10 - [2-(2-hidroxi)etil] - fenotiacina hirviendo a 187°C./0,005 mm. Hg y 50 grs. de 10- (2-hidroxi)etil - fenotiacina hirviendo a 178

10.- -179°C/0,01 mm Hg. Este último compuesto da, por reacción con el óxido de etileno, la 10 - [2-(2-hidroxi)etil] - fenotiacina, que tiene el mismo punto de ebullición que se ha indicado antes.

15.- EJEMPLO 2. 2- cloro - 10 - [2-(2-hidroxi)etil] - fenotiacina.

La condensación del óxido de etileno con la 2 - cloro-fenotiacina se efectúa en las mismas condiciones que en el ejemplo 1.

20.- Se obtiene una mezcla de 2-cloro - 10-[2-(2-hidroxi)etil] - fenotiacina (por ebullición a 195°C/0,002 mm Hg) y de 2 - cloro - 10 -(2-hidroxi)etil)-fenotiacina (por ebullición a 183°C/0,01 mm Hg), que se separa por destilación fraccionada.

25.- EJEMPLO 3. 1,4 - bis - [2 - (2-hidroxi)etil] - piperacina.

Se calienta a 60°C durante 24 horas una mezcla de 86 grs. de piperacina anhidra, de 498 grs. de 2 -(2-cloro)etil - etanol y de 207 grs. de trietilamina.

30.- Después del enfriamiento, se filtra el clorhidrato de trietilamina formado. Se acidifica el filtrado por medio de una solución acuosa de ácido clorhídrico y se extrae con



benceno.

228657²

Por destilación de la solución de benceno, se recuperan 220 grs. de 2 - (2-cloretoksi)-etanol.

5.- La fase acuosa se satura mediante carbonato de potasio y se extrae varias veces con butanol. La solución obtenida se seca sobre carbonato de potasio y se concentra en vacío.

10.- El residuo vuelve a cristalizarse en acetona. Así se obtiene la 1,4 - bis - [2 - (2-hidroxi-etoxi)-etil] - piperacina. La destilación del filtrado de acetona permite además separar un poco del mismo producto fundiendo a 49-50°C e hirviendo a 176°C bajo 0,05 mm Hg. El rendimiento total es del 65%.

15.- Se puede preparar fácilmente el monoclóridato (por fusión a 88°C) y el diclorhidrato (por fusión a 176°C) correspondientes, añadiendo a una solución alcohólica de la base uno o dos equivalentes de ácido clorhídrico en solución etérea.

20.- EJEMPLO 4. 1,4 - bis - [2-(2-hidroxi-etoxi)-etil] - piperacina.

25.- Se tratan 284 grs. de diclorhidrato de 1,4 - bis - (2-cloretil)- piperacina (preparado según Wilson y Tishles, J. Am. Chem. Soc. 73, (1951), 3635 - 41) mediante un exceso de carbonato de potasio y se extrae con benceno la base liberada. Se seca la solución de benceno sobre carbonato de potasio y se añade el derivado monosódico de etilenoglicol preparado a partir de 23 grs. de sodio y 200 cms³ de glicol. Se elimina el benceno por destilación y se calienta la masa restante a 100°C durante 3 horas.

30.- A continuación se quita el exceso del glicol por destilación en vacío y se vuelve a tratar el residuo mediante



228657

agua y benceno.

El extracto de benceno se lava varias veces con agua y se concentra en vacio.

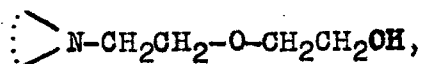
El residuo se vuelve a cristalizar en acetona como en el ejemplo 3.

5.-

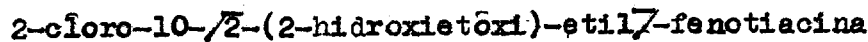
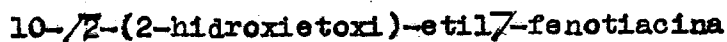
N O T A

En resumen; la presente solicitud de patente de invención recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

10.- 1ª.-Procedimiento para la obtencion de productos oxietilación de compuestos aminados, caracterizado porque comprende sustancias que encierran al menos un grupo de la fórmula:



15.- perteneciendo el átomo de nitrógeno a un compuesto heterocíclico, productos nuevos que responden a la definición citada anteriormente como:



20.-

2ª.-Procedimiento para la obtención de productos como los definidos en la reivindicación 1ª, caracterizado en que se produce la reacción del óxido de etileno sobre nitrógeno iminado que pertenece a un compuesto heterocíclico.

25.-

3ª.-Procedimiento para la obtención de productos como los que se definen en la reivindicación 1ª., caracterizado en que se produce la reacción del óxido de etileno sobre un grupo de la fórmula $\text{>N-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, perteneciendo el átomo de nitrógeno a un compuesto heterocíclico.

30.-

4ª.-Procedimiento para la obtención de productos como los que se definen en la reivindicación 1ª, caracterizado en que se produce la reacción del 2-(2-cloretoxi)-

228657



- etanol sobre nitrógeno aminado, que pertenece a un compuesto heterocíclico.

5.-

5a.- Procedimiento para la obtención de productos como los que se definen en la reivindicación 1a., caracterizado en que se produce la reacción del derivado monosódico del etilenoglicol sobre sustancias heterocíclicas nitrogenadas sustituidas en el nitrógeno por un grupo 2 - clorotilado.

10.-

6a.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE PRODUCTOS DE OXIDACIÓN DE COMPUESTOS AMINADOS.

Según se describe en la presente memoria que consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 22 Nov. 1956