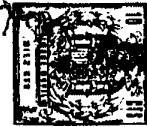


PATENTE DE INVENCION

Le A 9682-Sp.



Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la obtención de poli-N- óxidos"

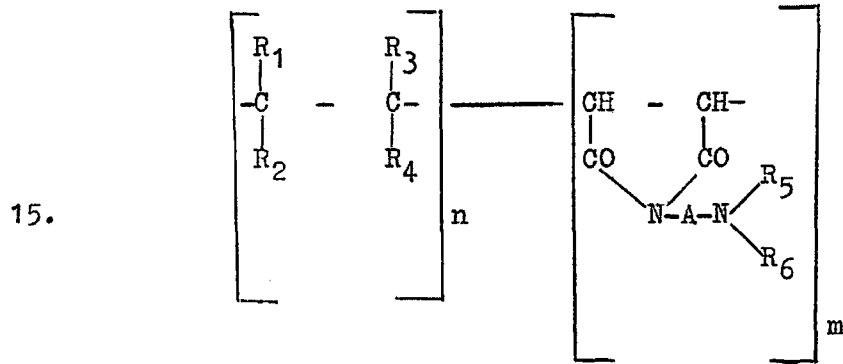
Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

Las publicaciones de H.W. Schlipkötter y A. Brockhaus han dado a conocer el poli-2-vinilpiridin-N-óxido como medio para combatir la silicosis experimental en las ratas. También el poli-4-vinilpiridin-N-óxido muestra un cierto efecto, pero con-



siderablemente inferior, contra la silicosis, mientras que con numerosas otras poliaminas ó sus N-óxidos se obtuvieron resultados negativos. Además el poli-2-vinilpiridin-N-óxido sólo tiene un efecto suficiente teniendo un peso molecular muy elevado, de manera que su obtención y aplicación ofrece considerables dificultades.

5. Se ha descubierto ahora que se pueden obtener poli-N-óxidos eficaces contra la silicosis si las imidaminas de fórmula



se oxidan a aminóxidos.

En esta fórmula significan:

20. $R_1 - R_4 = H$, resto hidrocarburo, halógeno, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COOR$, $-OR$, $-OCOR$;

A = un resto orgánico divalente, que también puede contener heteroátomos.

25. $R_5, R_6 =$ restos de alquilo o arilo, iguales o distintos, que también contienen heteroátomos o que pueden ser parte de un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico;

n y m = números enteros iguales o distintos, siendo $n+m$ superior a 50.

30. Las imidaminas empleadas como material de



- partida se pueden preparar según procedimientos de polimerizados y copolimerizados del anhídrido del ácido maleico mediante reacción con aminas primario-terciarias. Para estas reacciones son adecuados por
5. ej. los copolímeros del anhídrido maleico con etileno, isobutileno, estirolo, acetato vinílico y otros monómeros copolimerizables con anhídrido maleico. Estos desde luego no deben contener radicales que en la ulterior reacción con las aminas primario-terciarias produzcan reacciones secundarias perturbadoras.
- 10.

- Como aminas primario-terciarias son adecuadas por ej. las diaminas alifáticas, tales como la N,N-dimetiletilendiamina, la N,N-diethylpropilendiamina, el 2-amino-5-diethylaminopentano o las aminas aromáticas, tales el N,N-diethyl-bis-(3-aminopropiléter) o las aminas aromáticas, tales como la N,N-dimetil-p-fenilendiamina y la p-dimetilamino-bencilamina o también las aminas heterocíclicas, tales como la
15. N-(3-aminopropil)-piperidina, N-(3-amino-propil)-morfolina y los derivados aminoalquílicos de la piperidina.
- 20.

- Las aminas primario-terciarias pueden contener también varios radicales amino terciarios en la molécula, tal como por ej. la N-metil-N'-(3-aminopropil)-piperacina, con los cual se aumenta el número de los radicales N-óxido en el producto final. Asimismo, es posible emplear mezclas de distintas aminas primario-terciarias para la reacción con el copolimerizado de anhídrido del ácido maleico o hacer reac-
- 25.
- 30.



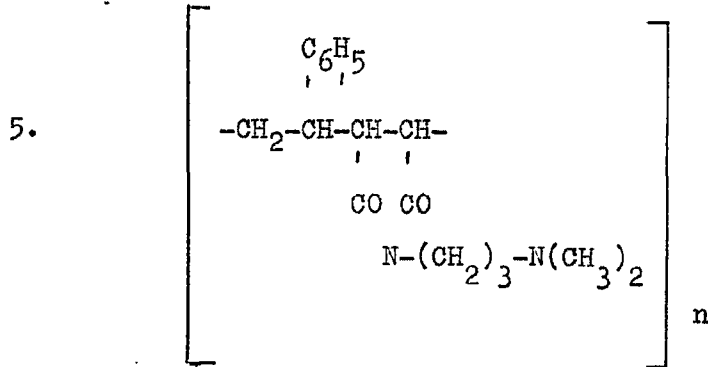
cionar varias aminas primario-terciarias consecutivamente con estos copolímeros de manera que en el producto final la cadena básica polímera esté sustituida con distintos restos aminórido.

5. La oxidación de los imidaminas o los poli-N-óxidos se efectúa convenientemente en disolventes adecuados con agua oxigenada como agente de oxidación. Como disolventes resultan aquí adecuados los ácidos acuosos, estables a la oxidación, debiendo
10. evitarse en todo lo posible un exceso en ácido. Además también resultan generalmente muy adecuados como disolventes los alcoholes alifáticos inferiores, tal como por ej. el alcohol isopropílico, o también los ácidos orgánicos, tal como el ácido acético. Se pueden emplear asimismo otros disolventes orgánicos, tal
15. como el dioxano o la acetona. El agua oxigenada se emplea en la mayoría de los casos en forma de una solución acuosa al 30% y, en caso dado, se puede sustituir también por otros medios de oxidación, tales como por ej. perácidos u ozono.
20. La oxidación se realiza en la mayoría de los casos a temperaturas entre 20 y 100°C. Siempre que los materiales de partida no sean solubles en alcali acuoso se puede reconocer el punto final en que al
25. diluir la mezcla de reacción con amoniaco ya no se presenta enturbiamiento. Los poli-N-óxidos se disuelven muy bien en agua, por lo cual sin dificultad alguna se pueden preparar soluciones altamente concentradas, estériles, para fines de inyección o de inha-
30. lación.



Ejemplo 1

100 g de la imidamina polímera de fórmula



10. se oxidan en 1 l de ácido acético glacial a 50°C con 100 cc de agua oxigenada al 30%.

Después de 8 horas se precipita el poli-N-óxido mediante adición de ácido sulfúrico y la solución acuosa de esta precipitación se limpia mediante diálisis contra agua corriente. Se obtienen aprox. 900 cc de una solución al 10% del poli-N-óxido que como tal se puede emplear, después de diluir a la concentración deseada, para combatir la silicosis mediante inyección subcutánea o inhalación (Efecto véase tabla nº 1a)

15.

20.

Si el poli-N-óxido se precipita mediante adición de acetona y algo de ácido clorhídrico se obtiene un polvo incoloro con 7,7% de N y 5,5% de NO, es decir que el preparado se ha oxidado en aprox. un 80% y los N-átomos terciarios en un 70% al N-óxido (Efecto véase tabla nº 1b).

25.

Mediante precipitación fraccionada con acetona-ácido clorhídrico se pueden preparar de la misma solución fracciones del poli-N-óxido con pesos moleculares entre 100 000 y aprox. 20 000 (Efecto véase ta-

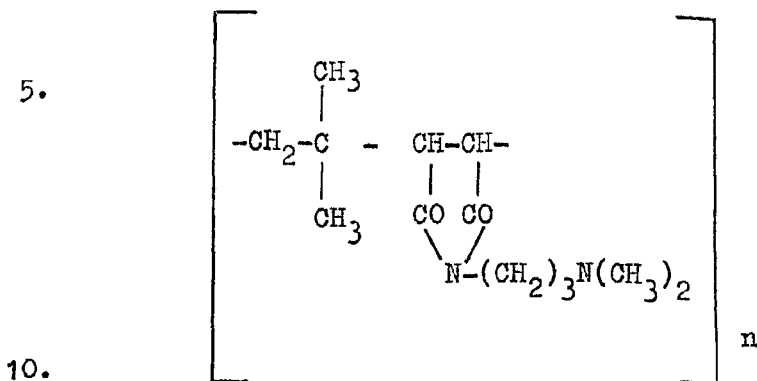
30.



bla nº 1c - 1f).

Ejemplo 2

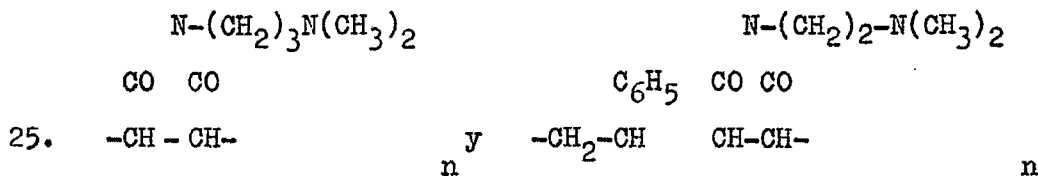
50 g de la imidamina de fórmula



se disuelven en 500 cc de ácido acético glacial y la solución se agita bajo adición de 50 cc de agua oxigenada al 30% durante 7 horas a 50°C. Después de retirar los componentes de baja molecular y el disolvente mediante

15. mediante 48 horas de diálisis contra agua corriente se obtienen 152 g de una solución acuosa al 35% del poli-aminóxido en el que según el resultado de la determinación de los radicales nitrógeno y NO

20. 75% de los átomos de nitrógeno se habían oxidado a radicales NO (El efecto contra la silicosis figura en la tabla nº 2). Oxidando las imidaminas de fórmula



según el mismo procedimiento se obtienen poli-Nóxidos que asimismo son eficaces contra la silicosis.

Ejemplo 3

30. Una solución de 50 g del imidamina descrita



- en el ejemplo 1, en 500 cc de alcohol isopropílico o dioxano se puede oxidar, después de agregar 50 cc de agua oxigenada al 30% a 70°C en el plazo de 5 horas al poli-N-óxido. El producto de reacción se precipita como polvo granuloso, prácticamente insoluble en el disolvente, que se separa y se puede lavar con acetona. Según el resultado del análisis se han transformado 100% de los radicales amino terciarios en aminóxido. Rendimiento: 49 g (92% de la teoría).
- 5.
10. Para la comprobación de los preparados con respecto a su efecto en la silicosis experimental en la rata se empleó el ensayo descrito por Schlipkötter y Brockhaus (Véase Klinische Wochenschrift 39 (1961), 1182). En la tabla a continuación se expresa el efecto como cociente de los pesos omentales (promedio de cada vez 10 animales) después de actuar el polvo de cuarzo durante un mes. Para enjuiciar este cociente
- $$T/C = \frac{\text{tratado}}{\text{sin tratar}}$$
15. se debe observar que para un preparado ineficaz $T/C = 1$, mientras que para el efecto óptimo de un preparado mediante ensayos de control sin aplicación de cuarzo se calculó un valor de $T/C = 0,20$. El índice de viscosidad se determinó en una solución de sal común al 0,9% y se calculó para un disolvente ideal.
- 20.
- 25.
- | Nº | Índice de viscosidad | T/C |
|-------|----------------------|------|
| 1 a | 0,23 | 0,19 |
| b | 0,23 | 0,20 |
| c | 0,25 | 0,29 |
| d | 0,21 | 0,33 |
| 30. e | 0,15 | 0,36 |
| f | 0,12 | 0,51 |
| 2 | 0,15 | 0,36 |

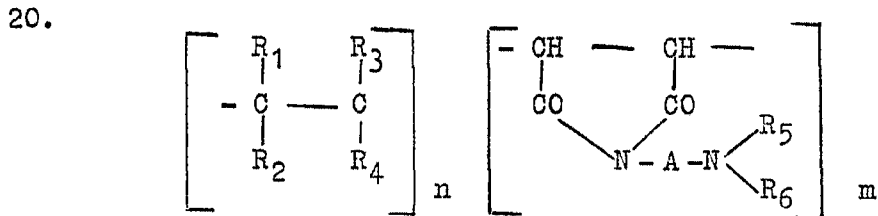


NOTA

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

- 5. anteriormente 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 Alemania con fecha 1 de Octubre de 1965 bajo el número F 47 335 IVd/39c, acogiéndose por 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 OBTENCION DE POLI-N-ÓXIDOS"; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de poli-N-óxidos, caracterizado porque comprende oxidar a aminoxidos las iminaminas de fórmulas general



- en la que R₁, R₂, R₃, R₄ significan un átomo de hidrógeno, un resto de hidrocarburo, átomos de halogeno, radicales nitrilo, carboxilo, carbono-xido, carbalcoxi, alcoxi, ó -OCO; A representa un resto orgánico divalente, que también puede contener heteroátomos R₅ y R₆ representa restos de alquilo o arilo iguales o distintos, que también contienen heteroátomos o que
- 25.
 - 30.



pueden ser parte de un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico y n o m representan números enteros iguales o diferentes siendo $n + m$ superior a 50, en presencia de disolventes adecuados con agua oxigenada perácido u ozono como agente de oxidación, a una temperatura comprendida entre 20 y 100°C.

2.- Procedimiento para la obtención de poli-N-óxidos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

30 SEP 1961

Madrid,

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
De p. Firmado F. Hernández Ruiz