



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

para una patente de invención por veinte años, por = Procedimiento para la fabricación de nuevos medicamentos.= a favor de la razón social Farbenfabriken vorm. Friedr Bayer & Co. residente en Leverkusen b/ Köln a. Rh. (Alemania).

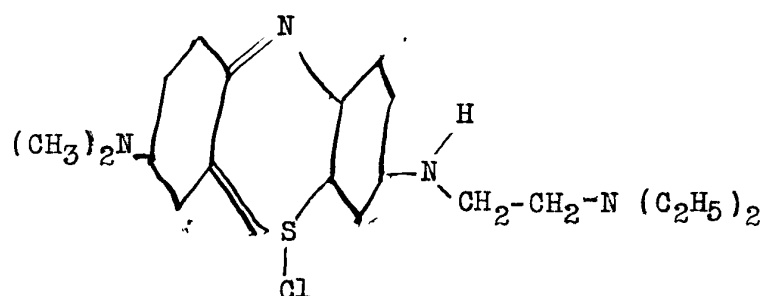
- - - - -

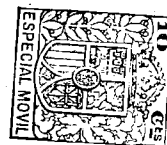
Se ha encontrado que se puede llegar a medicamentos nuevos especialmente valiosos en sentido terapéuticos y especialmente eficaces, convirtiendo los derivados aminos de las series quinolina, di- y triarilmetano, azina, oxazina, thiazina, acridina, xanthona, sus derivados y sus productos de sustitución y equivalentes en derivados poliamino fuertemente básicos tales que contengan a los átomos de nitrógeno nuevamente introducidos con ayuda de residuos alifáticos combinados en los grupos aminos.

Para la obtención de estos cuerpos se puede proceder de manera que se añada el residuo aminoalquil a los derivados aminos de los cuerpos antes mencionados según los métodos usuales, por ejemplo por medio de descomposición con quillaminas alogenales o

sus productos de sustitución como ftalimuro brometelico mediante posterior separación del ácido ftalico. Se puede naturalmente proceder tambien de manera que el residuo aminoalquil sea añadido sucesivamente a los derivados aminos de las diferentes clases de cuerpos, por ejemplo de modo que se hagan primeramente reaccionar estos derivados aminos con oxido etileno o alcoholes halogenados y los transformados en la forma usual derivados oxialquilaminos asi producidos, a través de los halogenuros, en derivados poliaminos o tambien descomponiendo los derivados capaces de reaccionar de las mencionadas clases de cuerpos con diaminas alifáticas. No hay que decir que puede tambien procederse de tal manera que se transformen productos intermedios apropiados para la obtención de las clases de cuerpos mencionadas según uno de los métodos anteriormente bosquejados o según otros métodos usuales, por ejemplo transformando tambien por cocción de fenoles altamente moleculares, con bisulfito y diamina, en derivados oliaminos de las clases de cuerpos antes mencionadas. A la transformación en derivados poliaminos pueden ser sometidos tanto los derivados primarios como los secundarios de las clases de cuerpos mencionadas. Igualmente es posible emplear aminas que no solo una vez sino varias contengan al grupo amino; la cadena lateral que lleva el nitrógeno alifatico y que puede existir igualmente una o varias veces, puede ser recta o ramificada y puede llevar el átomo de nitrógeno alifatico en la posición o aun mas separada de los grupos aminos de las clases de cuerpos mencionadas.

E J E M P L O 1o

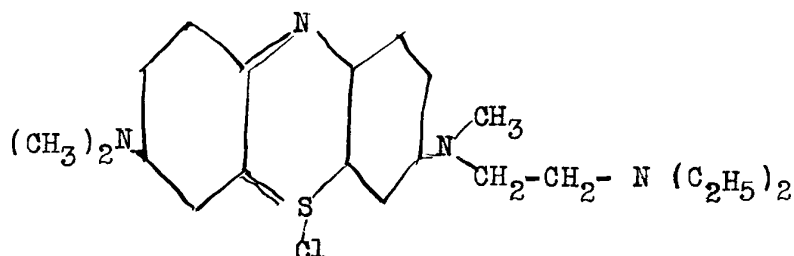




Para la obtención de la Mono-N-dietilaminoetilánilina son cocidas durante 12 horas en el reflujo 93 partes en peso de anilina con 135 partes en peso de cloruro dietilaminoetilico en 800 partes en peso de benzol seco. La dietilaminoanilina salino-ácido formada es separada por aspiración, lavada con poco benzol, separada como base libre con potasa y recibida con poco benzol para retirar el compuesto amonico cuaternario que puede ser separado con sal. Secado con potasa, hierve con escasos adelantos y recibe como liquido incoloro a 121-123° (5 mm) .

La obtención del color tiacínico se verifica en la forma usual por medio de condensación oxidante de p-aminodiametilánilina mediante ácido crómico en presencia de tiosulfato de sodio y cloruro de zinc. Privada del zinc se presenta como un polvo de color de bronce facilmente soluble en el agua, de un tono de color azul análogo al azul de metileno.

E J E M P L O 2º



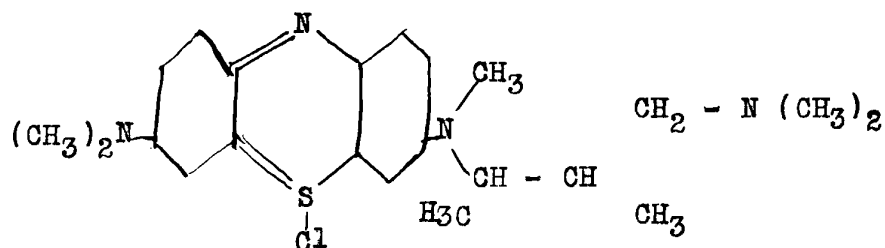
Para la obtención de la N-metil-dietilaminoetilánilina son cocidas 24 horas en el reflujo 10 partes en peso de metilánilina con 135 partes en peso de cloruro dietilaminoetilico en 250 partes en peso de benzol seco. La elaboración de la metil-dietilaminoetilánilina salino-ácida que se separase verifica como en el ejemplo 1º. La base libre liquido incoloro hierve con poco adelanto a 124-126° (5 mm) .

El mismo compuesto es obtenido si se convierte monometilánilina, por medio de descomposición con alcohol clorico u oxido etileno, en oxietil-metilánilina, esta se transforma por tratamiento con cloruro tionicico, en cloretil-metilánilina y despues de esto

con dietilanilina se substituye el cloro por medio del residuo dietilaminico. La metil-dietilaminoetililanilina muestra el mismo punto de bullición 124-126° a 5 mm. de presión.

La obtención del color tiacinico se verifica en la misma forma que en el ejemplo 1a. El color privado del zinc es un polvo de brillo bronceo de un tono de color azul.

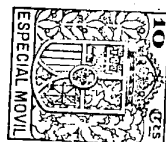
E J E M P L O 3a



Para la obtención de la N-metil- γ -dimetilamino- β -metil- γ -butilanilina, son calentadas durante unas 24 horas a 110-120°, 107 partes en peso de metilanilina con 200 partes en peso de - α -dimetilamino- β -metil- γ -corbutano, hasta que el producto de fusión finalmente solidificado por completo es completamente soluble en el agua. El producto de reacción es disuelto en agua y hecho alcalino con potasa. La base que se separa es tratada como en el ejemplo 1a. Hierve como liquido incoloro con un adelanto de metilanilina a 133-135° (6 mm). Puede ser tambien obtenido por medio de 30 horas de cocción de metilanilina con la cloraquilamina, en benzol. Este compuesto es convertido en forma análoga a través del compuesto p-nitroso, en la p-amino-N-metil- γ -dimetilamino- β -metil- γ -butilanilina. El color tiacinico es obtenido de esta última mediante el empleo de dietilanilina en lugar de p-aminodimetilanilina en igual forma que en el ejemplo 1a.

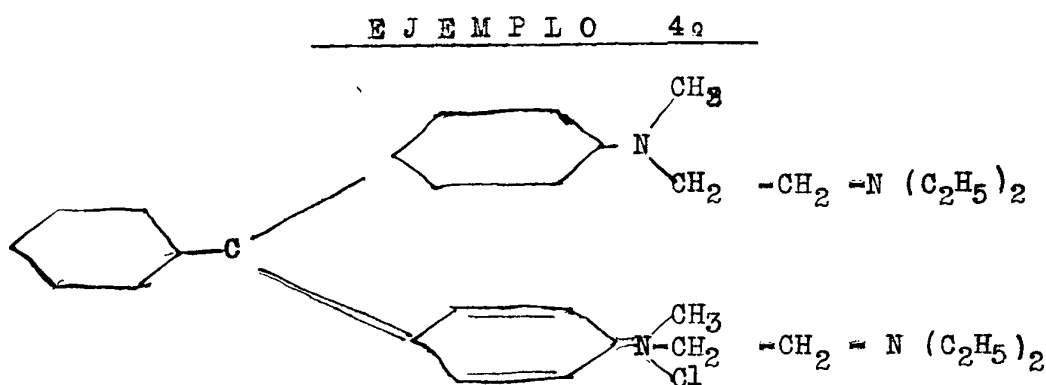
El color privado del zinc es un polvo azul obscuro, brillante facilmente soluble en el agua de tono de color azul.

El empleo, de los métodos usuales para la obtención de oxazinas en las aminos descritas y sus derivados nitroso y p-amino, conducen en forma igualmente sencilla, a los derivados oxaminico y azinico correspondientes. Naturalmente, en lugar de las polia-



minas aquí descritas, pueden ser empleados también otros compuestos de constitución análoga, por ejemplo compuestos de piperidina. Tales tiazinas, oxazinas, azinas, acridinas, etc. que contienen grupos aminos libres suministran igualmente compuestos piliamínicos si se emplea adecuadamente, sobre las moléculas ya formadas, los métodos aquí descritos para arilaminas primarias y secundarias. Si se elige, como material de partida, arilaminas hidroxiladas para la obtención de piliaminas, se conseguira también mediante el empleo de los métodos usuales, obtener compuestos que pertenecen a la clase de los xantones. Así por ejemplo, el N-dietilaminoetilmetil-m-amidofenol suministra fundidos con ácido ftálico, de la serie rhodamina.

Otras formas de ejecución de los procedimientos aquí reivindicados, son las siguientes:

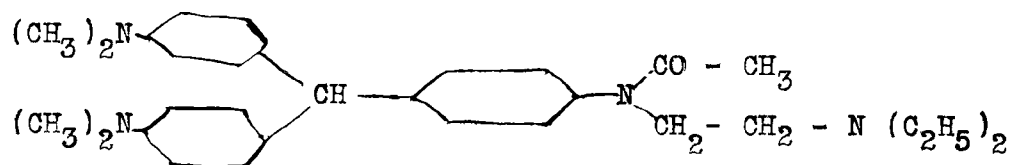


31 partes en peso de metil-dietilaminoetil-anilina son calentadas durante 24 horas a 105-110° mediante agitación, con 13,5 partes en peso de ácido oxálico seco y 8 partes en peso de benzaldehído mediante adición de 15 partes en peso de agua. El producto de reacción es mezclado con la cantidad de sosa calculada y privado por destilación al vapor de agua de la amina y benzaldehído inalterados.

Para la conversión en el color, el compuesto leuco que queda como aceite fluido viscoso es cocido durante varias horas con cloranilo u otro medio de oxidación usual, como por ejemplo superóxido de plomo, etc. en solución de ácido acético. El color for-

mado es aislado a través de la doble sal de cloruro de zinc y purificado. Privado del zinc es un polvo de brillo bronceo, fácilmente soluble en el agua, de tono de color verde-azul.

E J E M P L O 5º



13 partes en peso de tetrametildiaminobenzhidrol son disueltas en 20 partes en peso de ácido clorhídrico al 20 % mediante enfriamiento con hielo, reunidas con una solución de 11,7 partes en peso de dietilaminoetilacetilánilina en 36 partes en peso de ácido clorhídrico al 10 % y enseguida calentadas a 40-50º en el baño de agua mediante agitación durante aproximadamente día y medio.

Tan pronto como el hidrol ha desaparecido, la base que primeramente se precipita como papilla resinosa, es puesta en libertad mediante enfriamiento con solución de acetato de sodio al 50 % y convertida en el clorhidrato mediante ácido clorhídrico eterico.

El producto es un polvo cristalino gris amarillento del punto de fusión 120-125º bajo descomposición.

Esta base es disuelta en ácido acético al 33 % en exceso y con el doble de la cantidad correspondiente a la teoría de cloranil durante 6 a 8 horas en el refrigerador de reflujo.

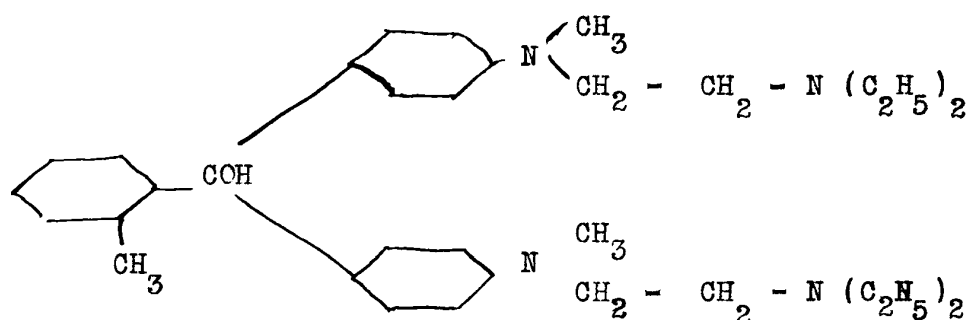
La solución del color, de un azul intenso es separada por aspiración despues de la adición de hielo con lejía de sosa al 20

La base colorante es un polvo pardo rojizo que se disuelve fácilmente en ácido acético atenuado. Punto de ebullición 135-138º mediante hinchazón.

- - - - -



E J E M P L O 6o



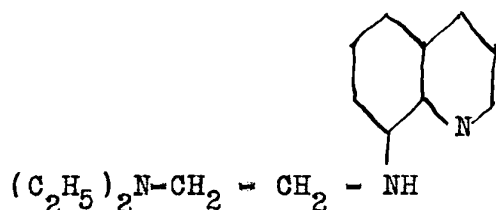
11 partes en peso de o-ácido toluóico son mezcladas con 18 partes en peso de oxicloriguro de fósforo, incorporadas luego con 125 partes en peso de dietilaminoetilmetilanilina y despues de enfriadas - se le añade 20 partes en peso de cloriguro de zinc seco lentamente mediante agitación. Si la temperatura no sube mucho, es calentado aun 6 a 8 horas en el baño hirviendo.

El contenido de la retorta es cocido con agua, precipitado con sosa y el residuo disuelto en ácido clorigidrico atenuado. Finalmente la base colorante es precipitada con lejia de sosa y recibida en eter. La solución eterica seca es vaporizada, recibido el residuo, en alcohol absoluto y hecho ácido al papel Congo con ácido sulfurico al 20 %

Vaporizado en el vacio, quedan hojitas cristalinas de brillo metálico higroscópicas, de color rojo-amarillo.

E J E M P L O 7o

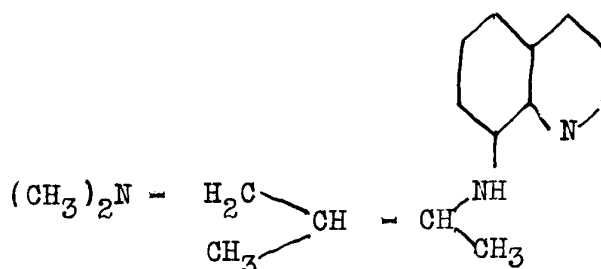
Dietilaminoetil-8-aminoquinolina.



14,4 partes en peso de o-aminoquinolina son calentadas durante 24 horas en el baño de aceite a 120-140o con 17,2 partes de clorigidrato de dietilaminoetilcloriguro. El producto de fusión es cocido con 220 partes en peso de agua y filtrado. El producto de filtración es separado con potasa y la masa resinosa precipitada

es separada por eter. La solución etérica lavada muchas veces con agua y despues secada es vaporizada y el contenido de la retorta destilado con vapor de agua hasta que no pase ya ninguna o-aminoquinolina. El residuo vuelve a ser recibido en eter y despues de vaporizado el eter, el aceite que queda atrás es fraccionado y destilado. Punto de ebullición 180-182° a 4-5 mm. El cuerpo es un aceite claro que se disuelve muy facilmente en ácido clorhídrico atenuado.

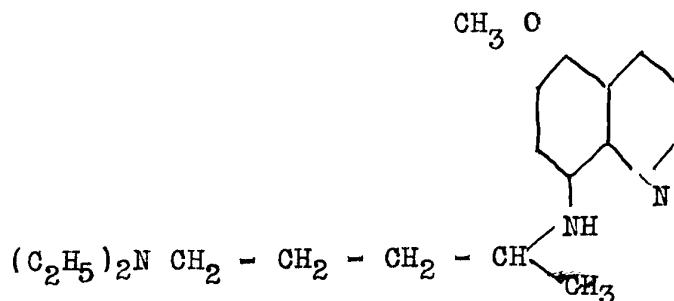
E J E M P L O 8°



14,4 partes en peso de o-aminoquinolina y 15,05 partes en peso de clorhidrato de α -dimetilamino- β -metil- γ -clorabutano son llevadas a reacción como en el ejemplo anterior y elaboradas de igual manera.

El cuerpo es un aceite fluido espeso que hierve a 175-183° a 2-3 mm.

E J E M P L O 9°



610 gr. de o-nitro-anisidina, 515 gr. de ácido arsénico, 800 cm³ de glicerina (peso esp^o 1,255) y 550 cm³ de ácido sulfúrico puro concentrado (peso esp^o 1,83) son cocidos durante 6 horas en el baño de aceite de 160-170°. Es extraido por hielo y agua, separado por aspiración, filtrado con lejía de sosa, alcalinizado, la-



vado con lejía de sosa y agua y purificada a través de bicromato. Cristalizado de alcohol en agujitas finas blanco-amarillentas. 6-mtoxi-8-nitroquinolina. Punto de fusión 159-160°.

50 gr. de 6-metoxi-8-nitroquinolina son disueltos en 200 gr. de ácido clorhídrico concentrado puro y vertidos en caliente en 600 cm³ de solución de cloruro de estaño (600 gr. de cloruro de estaño por 1 litro de solución). Calentado un cuarto de hora en el baño de agua, se añade un litro de ácido clorhídrico puro concentrado. Se separa por aspiración después de enfriar la doble sal de cloruro de estaño y se descompone en la forma usual.

La 6-metoxi-8-aminoquinolina así obtenida hierve en el vacío de 0,5 a 1,0 mm a 149-150°, forma un aceite fluido viscoso, amarillo de oro, el cual se solidifica en cristales casi blancos de punto de fusión + 41°.

La 6-metil-8-aminoquinolina es llevada a reacción con *γ*-dietilamino-*δ*-cloropentano. La obtención de esta cloralquilamina se verifica por medio de transformación del cloruro dietilaminoetilico con Na-ester de ácido acético y separación del ester de ácido acético dietilaminoetilico en *γ*-dietilamino-*δ*-pentanon, el cual después de la reducción del grupo keto al carbinol, es convertido en el cloruro.

A la mezcla de una solución de 23 partes de sodio en 380 partes de alcohol con 130 partes de ester de ácido acético son vertidas a gotas lentamente mediante agitación a 50°, 135 partes de cloruro dietilaminoetilico. Después de la adición es cocido en el reflujo durante 4 a 5 horas, separado, el alcohol por destilación y el ester restante es elaborado en la forma usual. Después de secado a través de sulfato de sodio hierve como líquido incoloro de olor debilmente básico, a un punto de ebullición de 115-120°.

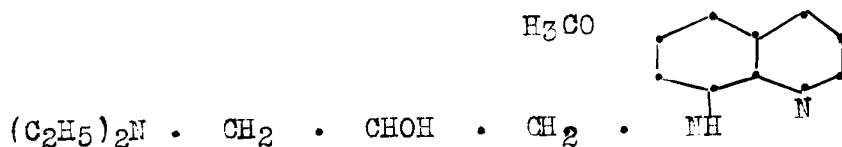
Para la separación del keton es calentado el ester en el baño de agua con cantidad 10 veces mayor de ácido sulfurico al 10% hasta que ha terminado el desarrollo de CO₂. De la solución en

EB/. =

10. =

ácido sulfúrico hecha alcalina con potasa, es aislado el aminoketon por medio de destilación con vapor de agua y separación con potasa del producto de destilación acuoso. Hierve, después de secado a través de potasa, como líquido incoloro del punto de ebullición 15 83-85°. La reducción con amalgama de sodio en soluciones en ácido acético en frío, conduce alcohol amino del punto de ebullición 15 97°, el cual, en la solución de benzol es convertido en el α -dietilamino- δ -clor-pentano. Este es aislado de la solución benzolica por medio de sacudimiento con agua y separación de la solución acuosa con potasa mediante enfriamiento con hielo. Se deposita facilmente, especialmente en caliente en un compuesto sólido cuaternario y es convertido sin destilación por medio de ácido clorhídrico seco gaseoso, en eter o benzol, en el clorhidrato, el cual, en bruto, muestra el punto de fusión 93°. Para la transformación con 6-metoxi-8-amidoquinolina, son calentadas 174 partes de esta con 214 partes del anterior clorhidrato mediante agitación durante 8 horas hasta la fusión a 120 - 130°. El producto de reacción es disuelto en agua y tratado como en el ejemplo 1°. El compuesto de quinolina obtenido es un aceite fluido espeso amarillento, que muestra el punto de ebullición a 2 mm, de 207°.

E j e m p l o . = 10. -



Para la obtención de α -dietilamino- δ -oxi- γ -clorpropano, 92,5 partes epíclorhidrina son fuertemente agitadas en cuádruple cantidad de agua con una solución acuosa neutral de 109,5 partes de clorhidrato dietilaminico a temperatura ordinaria hasta que toda la epíclorhidrina se haya disuelto. De 0 á 5° es luego hecha alcalina con la cantidad equivalente de solución de potasa y a esta



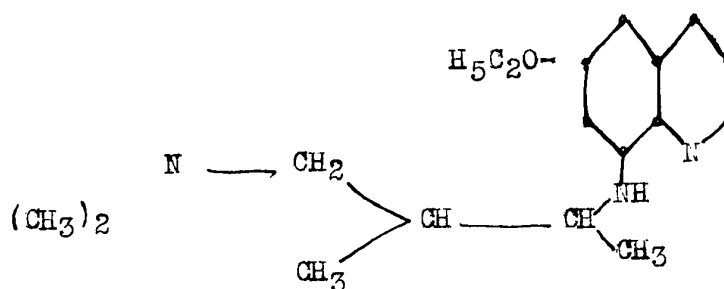
EB. =

11. =

temperatura es mantenida aún 12 horas bajo agitación. La solución, casi completamente clara, es separada con potasa mediante buen enfriamiento con hielo y el aceite separado es recibido en eter. Después de buen secado con sulfato de magnesio es separado en el vacío, el eter con la dietilamina aún existente. La cloroxialquilamina que queda, líquido absolutamente adicional, es enseguida convertido, en eter o benzol, en el clorhidrato. En estado libre no es permanente el cloruro, se deposita, más bien en caliente, casi momentaneamente en un compuesto cuaternario sólido.

Para la transformación con 6-metoxi-8-aminoquinolina (114 partes) sería tratado en la forma descrita en el ejemplo 4^o, el clorhidrato bruto, obtenido en la forma anterior, del γ -dietilamino- β -oxi- μ -clorpropano (202 partes). El compuesto de quinolina obtenido es un aceite fluido espeso de color amarillo-naranja de punto de ebullición a 2 mm, de 225-227^o.

Ejemplo. = 11. -

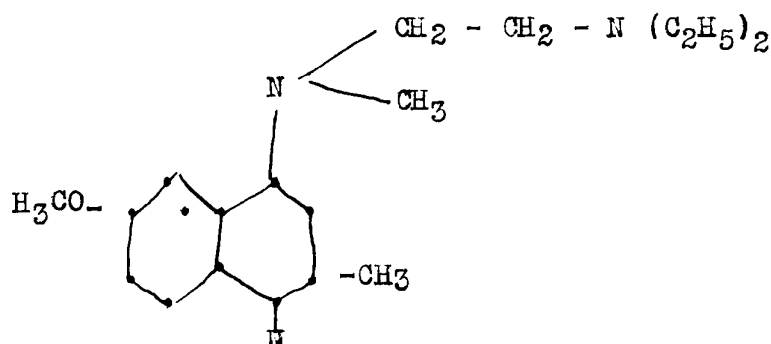


188 partes de 6-etoxi-8-aminoquinolina son calentadas a 120 - 130^o durante 8 horas con 114 partes de γ -dietilamino- β -metil- μ -clorbutano mediante adición de una mezcla de cantidades equivalentes de óxidos de magnesio y de bario mediante agitación. El producto de reacción es recibido en ácido clorhídrico atenuado y la solución clorhídrica es tratada en lo demás como en el ejemplo 1^o. El compuesto de quinolina obtenido es un aceite fluido espeso, amarillo de punto de ebullición a 1 mm, de 204^o.

EB/. =

12. =

E j e m p l o . = 12. -



9 partes en peso del 4-clor-2-metil-6metoxiquinolina, equivalente al 4-amino- (&a), son calentadas a 100° bajo presión durante 9 horas, en 40 partes en peso de alcohol con 6 partes en peso de dietilamino-etilmetilamina.

La solución alcalina clara obtenida es atenuada con agua, la base es separada con potasa, disuelta en eter y la solución etérea es lavada con agua y secada. Después de vaporizado el eter, la base bruta obtenida es destilada en el vacío. Punto de ebullición $179-180^\circ$ á $\frac{1}{2}$ mm'. El cuerpo es un aceite amarillento fluido espeso que se disuelve fácilmente en los ácidos.

N O T A . -

Descrito suficientemente el presente, invento lo que se declara como de novedad e invención propia, son las siguientes reivindicaciones:

1^a. = Procedimiento para la obtención de derivados de valor terapéutico de la serie quinolina, di- y triarilmetano, azina, oxazina, acridina y xantona, caracterizado porque, amino-derivados de estas clases de cuerpos, sus derivados, productos de sustitución y equivalentes, se convierten en derivados poliaminos básicos más fuertes tales, que contienen, combinado en los grupos aminos aromáticos, el átomo de nitrógeno nuevamente introducido con



EE/. =

m 13. =

ayuda del residuo alifático y respectivamente porque se convierten derivados aminos de productos intermedios apropiados para la obtención de estos cuerpos, en derivados poliaminos de la clase mencionada y estos se transforman luego en cuerpos del sistema de grupos indicados y respectivamente de la serie di - y tri - rilmetano.

2ª. = Procedimiento para la fabricación de nuevos medicamentos. = Según se describe y reivindica en esta memoria descriptiva.

Consta esta Memoria descriptiva de trece hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 10 de Septiembre de 1925. =

Leocadio López y López. =

P.P.=