



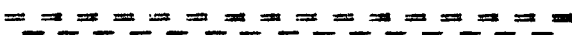
1932

127647

C.L.

MEMORIA DESCRIPTIVA

para una patente de invención por veinte años, por: " Procedimiento para la obtención de combinaciones terapéuticamente excelentes de la serie heterocíclica " a favor de la r. s. I. G. FARBENINDUSTRIE AKTIENGESELLSCHAFT, residente en Frankfurt a. Main (Alemania).-



5 Se ha descubierto que por preparación de aminocombinaciones heterocíclicas o aromático-heterocíclicas, cuyo nitrógeno enlazado cíclicamente es cuaternario y cuyo grupo amino o imino está enlazado directamente a modo de amida mediante el radical del ácido carbónico, del tiocarbónico o de un ácido sulfúrico con un grupo amino o amino-sustituído, con un anillo aromático substituido o con un anillo heterocíclico o aromático-heterocíclico, se llega a nuevas combinaciones que se distinguen por su acción terapéutica contra los parásitos de la sangre.

10

La preparación de las nuevas combinaciones arriba caracterizadas se efectúa según los métodos usuales.



127647

Por ejemplo, se puede hacer actuar sobre aminocombina-  
ciones de la serie heterocíclica o aromático-heterocíclica, cuyo  
grupo amino esté enlazado directamente a modo de amida mediante  
el radical del ácido carbónico, del tiocarbónico o de un ácido  
5 sulfúrico, con un grupo amino o amino sustituido o con un anillo  
aromático sustituido o con un anillo heterocíclico o aromá-  
tico-heterocíclico esteres alquílicos o aralquílicos de ácidos  
inorgánicos u orgánicos o sus productos de sustitución.

O bien se procede de manera que en la forma usual en el  
10 grupo amino o imino de aminocombinaciones heterocíclicas o aromá-  
tico-heterocíclicas, cuyo nitrógeno cíclico es cuaternario, se  
introduce, por actuación de halogenuros ácidos, por ejemplo, fos-  
geno, tiofosgeno de halogenuros, anhídridos, esteres ó ácidos de  
15 ácidos carboxílicos aromáticos sustituidos o heterocíclicos o  
aromático-heterocíclicos, sulfoácidos o ácidos sulfínicos, dado  
el caso en presencia de un disolvente o diluyente o de un medio  
condensador, el radical del ácido carbónico, tiocarbónico o de un  
ácido sulfúrico, radical sustituido por un grupo amino sustitui-  
do, o por un radical aromático sustituido o uno heterocíclico o  
20 aromático-heterocíclico.

O se procede de manera que sobre las amino e imino-com-  
binaciones arriba descritas de heterocíclicos cuaternarios se ha-  
gan actuar iso o tiocianatos, úrea, derivados de ésta o sus equi-  
valentes, o bien haciendo reaccionar iso o tiocianatos de bases  
25 heterocíclicas o aromático-heterocíclicas, cuyo nitrógeno sea cua-  
ternario, con amoniaco u otras aminas cualesquiera.

Pero también se puede proceder haciendo que en combi-  
naciones heterocíclicas o aromático-heterocíclicas, cuyo nitróge-  
no ligado cíclicamente es cuaternario y que en el anillo están  
30 sustituidas por un grupo transformable en el grupo amino o amino  
sustituido o recambiable por éste, éste grupo, por ejemplo, un



5 grupo halógeno, nitro o isocianato, se transforma del modo conocido, por actuación de una aminocombinación o amino substituída o por sus combinaciones metálicas, en un grupo amino, que a su vez mediante el radical del ácido carbónico, del tiocarbónico o de un sulfúrico está enlazado directamente a modo de amida con un grupo amino o amino substituído, un anillo aromático substituído o con uno heterocíclico o aromático-heterocíclico.

10 Pero también se puede proceder haciendo que por transformación realizada del modo conocido de un substituyente adecuado para ello del grupo amino inalterable en el anillo de una combinación cuaternaria, heterocíclica se enlace a modo de amida con el grupo amino inalterable en el anillo otro grupo amino o amino substituído, o un anillo aromático, heterocíclico o aromático heterocíclico, directamente por medio del radical del ácido carbónico o del tiocarbónico. Por ejemplo, el grupo aminociano o aminobiguanida, enlazado anularmente en una combinación cuaternaria heterocíclica se puede transformar en úrea o en radicales substituídos de úrea, mediante actuación de reactivos saponificadores.

20 Además de los grupos mencionados pueden los componentes de la reacción contener otros substituyentes. El grupo nitrógeno cuaternario unido cíclicamente y el grupo amino unido a modo de amida ácida, pueden también existir repetidas veces. Además se puede también proceder de forma que en las combinaciones cuaternarias arriba caracterizadas se introduzcan posteriormente por los métodos usuales, por ejemplo, por nitración, alquilización, acilización, los substituyentes en cuestión.

25 EJEMPLO 1.

30 14,4 g de 6-aminoquinolina se disuelven en 200 cm<sup>3</sup> de alcohol y después de agregar 15 g de carbonato potásico se mezclan poco a poco con 20 g de cloruro de m-nitro-p-toluido. El pre-



127647

5 cipitado aquí originado se recoge por aspiración, se lava con agua para quitar el carbonato potásico en exceso y el cloruro potásico y luego se recristaliza en alcohol o dioxano. La 6-(m-nitro-p-toluilamino)-quinolina así obtenida es un polvo casi blanco de F. 214°.

10 Para transformarla en la sal cuaternaria se tratan 30 g de 6-(m-nitro-p-toluilamina)-quinolina en presencia de unos 100 cm<sup>3</sup> de nitrobenzol o de clorobenzol con 15 g de sulfato de dimetilo, y agitando se calienta a 120° durante una hora. El metil-sulfato de 6-(m-nitro-p-toluilamino)-metilquinolinio aquí originado se recoge por aspiración, se lava con alcohol y éter y se recristaliza en alcohol diluido. Es un polvo cristalino, amarillo claro, soluble en agua, que funde a 203-204°.

15 De este metil-sulfato de metilquinolinio se obtiene el correspondiente cloruro de metilquinolinio, disolviendo en caliente dicho sulfato con un poco de agua y precipitando después con disolución saturada de cloruro sódico. El cloruro de 6-(m-nitro-p-toluilamino)-metilquinolinio así obtenido, después de recristalizarlo en alcohol diluido, funde a 260,5°. Es también un polvo 20 cristalino amarillo claro soluble en agua.

25 Se llega a la misma substancia condensando el metilsulfato o cloruro de 6-aminometilquinolinio en disolución acuosa o acuoso-alcohólica en presencia de acetato de sodio con cloruro de m-nitro-p-toluido y tratando la mezcla de reacción con disolución de cloruro sódico.

30 En forma análoga se obtiene el metilsulfato del 7-(m-nitro-p-toluilaminometil)-metilquinolinio de F. 210° y el correspondiente cloruro de metilquinolinio de F. 234-235° (con descomposición), el metilsulfato de 3-(m-nitro-p-toluilamino)-metilquinaldinio de F. 178° lo mismo que el correspondiente cloruro de metilquinaldinio de F. 145-147°, y además el sulfonato de 6-(m-ni-



21932

127647

5      tro-p-toluilamino)-etilquinolinio-p-toluol de F. 229-230<sup>a</sup>, el cloruro de 6-(m-nitro-p-toluilamino)-benzilquinolinio de F. 216-218<sup>a</sup> y también el cloruro de 6-(m-nitro-p-toluilamino)-*B*-oxopropilquinolinio de F. 233<sup>a</sup> (con descomposición) como polvos cristalinos incoloros, coloreados parcialmente de amarillo débil, los cuales son solubles en agua.

El cloruro de metilquinolinio obtenido de la 6-(m-nitro-benzoilamino)-quinolina de F. 204<sup>a</sup> está debilmente coloreado de amarillo, es soluble en agua y funde a 250-251<sup>a</sup>.

10      EJEMPLO 2.

15      20 g de metilsulfato 6-(m-nitro-p-toluilamino)-metilquinolinio se incorporan a una mezcla hirviendo de 300 cm<sup>3</sup> de agua, 40 g de polvo de hierro y 2 cm<sup>3</sup> de ácido acético cristalizabile. Después se hierve todavía durante una hora. La mezcla de reacción se recoge por aspiración en caliente del filtrado al enfriar y después de añadir una disolución saturada de cloruro sódico se precipita el cloruro de 6-(m-amino-p-toluilamino)-metilquinolinio, que se disuelve en poca agua y en frío se trata con clorhídrico alcohólico. Después de recrystalizar en alcohol diluído el hidrocioruro del cloruro de 6-(m-amino-p-toluilamino)-metilquinolinio así obtenido es un polvo cristalino de blancura de nieve, de F. 269-271<sup>a</sup> muy soluble en agua.

25      65 g de 6-(m-nitro-p-toluilamino)-quinolina se incorporan poco a poco a una mezcla hirviendo de 700 cm<sup>3</sup> de agua, 300 cm<sup>3</sup> de dioxano, 160 g de polvo de hierro y 10 g de ácido acético cristalizabile. Después se hierve todavía durante 4 horas agitando enérgicamente. Después de enfriar la mezcla de reacción se trata con carbonato potásico en exceso y se recoge por aspiración. El precipitado obtenido se extrae luego con acetona. El residuo que queda después de evaporar la acetona se disuelve en clorhídrico diluído y la disolución así obtenida se acidula con acético

30



1932.

127647

- 6. -

5 dado el caso después de filtrar con disolución de acetato de sodio. La 6-(m-amino-p-toluilamino)-quinolina que aquí se separa, se recoge por aspiración, se lava con agua y se recristaliza en alcohol. Es un polvo cristalino blanco de F. 209<sup>a</sup>. El metilsulfato de 6-(m-acetilamino-p-toluilamino)-metilquinolinio, preparado de la correspondiente combinación acética (F. 235<sup>a</sup>) según el ejemplo 1, después de recristalizado en alcohol diluído constituye un polvo cristalino blanco de F. 233-234<sup>a</sup> (con descomposición); que es soluble en agua. De aquí se puede también obtener en la  
10 forma arriba descrita y fácilmente el correspondiente cloruro de metilquinolinio de F. 264-266<sup>a</sup> (con descomposición).

### EJEMPLO 3.

15 Una disolución de 14,4 g de 6-aminoquinolina en 200 cm<sup>3</sup> de alcohol, después de agregar 15 g de carbonato potásico se trata poco a poco con una disolución de 22,2 g de 2-sulfocloruro de 4-nitrotolúol en 10 cm<sup>3</sup> de acetona. El precipitado gris aquí obtenido se recoge por aspiración y se lava con agua. Después de recristalizar en dioxano diluído se obtiene un polvo cristalino casi blanco de F. 230-231<sup>a</sup>.

20 El metilsulfato de 6-(4'-nitrotolúol-2-sulfoamino)-metil-quinolinio, preparado en forma análoga al ejemplo 1, es un polvo cristalino amarillo claro soluble en agua y de F. 201-202<sup>a</sup>. El cloruro de metilquinolinio obtenido de éste funde a 239-241<sup>a</sup> (con descomposición).

### 25 EJEMPLO 4.

30 5 g de hidrocioruro del cloruro de 6-(m-amino-p-toluil-amino)-metilquinolinio se disuelven en 200 cm<sup>3</sup> de agua y después de incorporar 20 cm<sup>3</sup> de disolución de acetato sódico al 50 % se condensan con 2,5 g de cloruro de m-clorobenzoílo en un poco de acetona. Después de agregar una disolución saturada de cloruro só



1932

127647

- 7. -

5

dico se recoge por aspiración y se seca sobre arcilla. El cloruro de 6-(m-m'-clorobenzoilamino)-p-toluilamino)-metilquinolinio, después de recristalizado en alcohol diluido, constituye un polvo cristalino de blancura de nieve, soluble en agua y que funde a 254°.

EJEMPLO 5.

10

La 5-(m-nitro-p-toluilamino)-isoquinolina de F. 191°, obtenida de cantidades equimoleculares de 5-aminoisoquinolina y cloruro de m-nitro-p-toluido, se transforma en forma análoga al ejemplo 1 en el metilsulfato de 5-(m-nitro-p-toluilamino)-metilisoquinolinio, soluble en agua y que funde a 228-229°.

EJEMPLO 6.

15

La Bz-(m-nitro-p-toluilamino)-o-cenantrolina, de F. 273-274°, obtenida de cantidades equimoleculares de Bz-amino-o-cenantrolina y cloruro de m-nitro-p-toluido, se transforma de modo análogo al ejemplo 1 en el metilsulfato de Bz-(m-nitro-p-toluilamino)-o-metilcenantrolinio, soluble en agua y que funde a 227-228° (con descomposición).

EJEMPLO 7.

20

14,4 g de 6-aminoquinolina se disuelven en 200 cm<sup>3</sup> de ácido acético al 10 % y después de agregar 100 cm<sup>3</sup> de disolución de acetato sódico al 50 % se transforma en la 6-quinolilúrea simétrica a la temperatura ordinaria introduciendo una corriente de fosgeno, úrea que se precipita en parte de la disolución de reacción.

25

Después de purificar mediante el dihidrocloruro se funde esta úrea a 260-262°, por actuación de 2 mol. de sulfato de dimetilo sobre 1 mol. de la úrea en presencia de nitrobenzol se obtiene la sal cuaternaria (véase ejemplo 1) que funde a 235-237° (con descomposición). Para transformación en el correspondiente cloruro de metil



1932

27847

5

quinolinio el metilsulfato muy soluble en agua, se disuelve en un poco de ésta, se trata con clorhídrico alcohólico y se precipita con éter o éter de petróleo. Después de recristalizar en alcohol el bis-clorometilato de la 6-quinolilúrea así obtenido constituye polvo cristalino coloreado de amarillo, muy soluble en agua y de F. 260°. El diyodometilato de la 6-quinolilúrea, obtenido por precipitación con yoduro sódico, de la disolución del metil sulfato es un polvo amarillo cristalino soluble en agua de F. 255-257°.

10

En forma correspondiente se obtienen de la 5-aminoquinolina por actuación de fosgeno la N,N'-diquinolil-5-úrea de F. 284-285°, por actuación de sulfato de dimetilo la sal cuaternaria que funde a 217° (con descomposición), de la 7-aminoquinolina la úrea de F. 282°, cuya sal cuaternaria funde a 228° (con descomposición), de la 3-aminoquinaldina la úrea de F. 276° y su sal cuaternaria de F. 193° (con descomposición).

15

20

Por nitración de la sal cuaternaria obtenida en las condiciones usuales de la N,N'-diquinolil-6-úrea, se obtiene precipitando con cloruro sódico ó ácido clorhídrico de la disolución nitradora el bis-clorometilato de la N,N'-di-5-nitroquinolil-6-úrea de F. 242° (con descomposición).

25

Si sobre 1 mol. de la N,N'-diquinolil-6-úrea se hace actuar en presencia de nitrobenzol sólo 1 mol. de sulfato de dimetilo, se obtiene la N-(quinolil-6)-N' (metilquinolinometilsulfato-6)-úrea de F. 168°. Esta sal para diferenciarse de la obtenida por actuación de 2 mol. de sulfato de dimetilo se puede precipitar como clorometilato mediante disolución de cloruro de sodio ya de la disolución acuosa.

30

Se llega a sustancias correspondientes con iguales propiedades de solubilidad partiendo de las 6-metilaminoquinolina.

El sulfato de dimetilo de las 6-metoxi-5-quinolilúrea,



1932

827047

5

soluble bastante en agua, coloreado de amarillo y preparado como arriba de la 5-amino-6-metoxiquinolina, funde a 192° (con descomposición). El sulfato de metilo de la correspondiente urea obtenido de la 6-amino-8-metoxiquinolina, funde a 194° (con descomposición).

De igual manera se obtiene el sulfato de metilo de la urea simétrica partiendo de la 3-aminocarbolidina (F. 276-277°; como un polvo cristalino muy soluble en agua que funde a 211° (con descomposición).

10

EJEMPLO 8.

15

Una disolución de 20 g de 6-amino-8-metilquinolina en 200 cm<sup>3</sup> de acetona se trata con 20 g de carbonato potásico y 10 g de tiofosgeno. La N,N'-bis(8-metil-6-quinolil)-tiourea simétrica que aquí se separa después de disolverla en clorhídrico diluido y precipitarla repetidas veces con amoníaco, funde a 196°. Se obtiene la misma tiourea hirviendo largo tiempo 6-amino-8-metilquinolina en disolución alcohólica con un exceso de sulfuro de carbono. El metil-sulfato obtenido de esta tiourea como en el ejemplo 7, es un polvo cristalino muy higroscópico; el bis-clorometilato obtenido de ella con clorhídrico alcohólico, es un polvo cristalino amarillo claro también higroscópico, que funde a 100-105° con descomposición.

20

25

En forma correspondiente de la 6-aminoquinolina por actuación de tiofosgeno o de sulfuro de carbono se obtiene la N,N'-diquinolil-6-tiourea de F. 199°, cuyo bis-clorometilato, obtenido según el ejemplo 7, funde a 237° (con descomposición); también de la 7-aminoquinolina se obtiene la tiourea de F. 179-180° (con descomposición), cuyo metilsulfato se descompone a 160°. de la 5-aminoquinolina la tiourea de F. 178° cuyo bis-clorometilato higroscópico funde a unos 150°, y de la 3-aminoquinolindina la tio-

30



úrea de F. 208<sup>a</sup>, cuyo bis-clorometilato funde a 205-206<sup>a</sup> (con descomposición).

EJEMPLO 9.

5 La úrea simétrica de F. 254-256<sup>a</sup>, obtenida en forma análoga al ejemplo 7 por actuación de fosgeno sobre 6-(m-amino-p-toluilamino)-quinolina, se transforma, como en el ejemplo 7, por actuación de sulfato de dimetilo en presencia de nitrobenzol en la sal cuaternaria correspondiente, que después de recristalizada en alcohol diluído constituye un polvo cristalino blanco como  
10 la nieve, de F. 260<sup>a</sup>. El correspondiente cloruro de metilquinolinio es también muy soluble en agua y se descompone poco a poco al calentarse por encima de 250<sup>a</sup>. Se llega a la misma substancia cuando el hidrocioruro del cloruro de 6-(m-amino-p-toluilamino)-metilquinolinio se trata en disolución acética con fosgeno y se precipita con disolución de cloruro sódico, o bien condensando cantidades equimoleculares de hidrocioruro de cloruro de 6-aminometilquinolinio y de cloruro del ácido 1,1'-dimetil-2,2'-difenílúrea-4,4'-dicarboxílico en disolución acuosa o acuoso-alcohólica en presencia de acetato de sodio y tratando con disolución de cloruro sódico.  
15  
20

EJEMPLO 10.

25 Por actuación de cantidades equimoleculares de hidrocioruro de 6-aminoquinolina y de rodanuro de potasio en disolución acuosa se llega a la 6-quinoliltioúrea de F. 218<sup>a</sup>. La sal cuaternaria obtenida por actuación de cantidades equimoleculares de dimetilsulfato sobre ésta tioúrea en presencia de nitrobenzol a la temperatura del baño maría, es también muy soluble en agua y después de recristalizada en alcohol diluído funde a 208-209<sup>a</sup>.

30

Se llega al correspondiente cloruro de metilquinolinio



1933. 1932.

127847

5 además de por precipitar la disolución del sulfato de dimetilo con cloruro sódico o clorhídrico alcohólico, también por actuación de cantidades equimoleculares de hidrocioruro del cloruro de 6-amino-metilquinolinio y de rodanuro de potasio en disolución acuosa. Es una sal amarilla clara, muy soluble en agua, de F. 234<sup>a</sup> (con descomposición).

EJEMPLO 11.

10 Cantidades equimoleculares de  $\gamma$ -aminopiridina y carbonato de fenol se calientan en un matraz de fraccionamiento a 180-200<sup>a</sup> y después de destilar la cantidad principal del fenol, para eliminarlo por completo se calienta al vacío de la trompa hidráulica. La di- $\gamma$ -piridilúrea así obtenida, después de recristalizada en alcohol es un polvo cristalino incoloro de F. 208<sup>a</sup>.  
15 La sal cuaternaria obtenida de esta según el ejemplo 7, para actuación de sulfato de dimetilo, es una combinación incolora muy soluble en agua de F. 191<sup>a</sup> (con descomposición). Si sobre esta combinación se hace actuar ácido nítrico (D. 1,5) a 50-60<sup>a</sup> en presencia de sulfúrico concentrado, entonces después de neutralizar y precipitar con cloruro sódico, se obtiene una nitrocombinación  
20 del di-clorometilato de la di- $\gamma$ -piridilúrea, como un polvo cristalino amarillo claro muy soluble en agua.

EJEMPLO 12.

25 14 g de 6-aminoquinolina se calientan con 19 g de éster etílico del ácido 6-metil-4-quinolina-carbónico durante unas 8 horas a 150-180<sup>a</sup> en matraz abierto. Después de terminada la reacción se calienta durante breve tiempo a vacío elevado a unas 180<sup>a</sup> de temperatura exterior. El residuo es una masa sólida oscura, que para eliminar el material de partida no transformado se hierve repetidas veces con éter. El residuo después de recristalizar en una mezcla de ácido acético cristalizabile y de éter, pro-  
30



porciona la amida de la 6-aminoquinolina y del ácido 2-metil-4-quinolina-carbónico, como un polvo cristalino casi incoloro, que funde a unos 275° (con descomposición). Se llega a la misma combinación haciendo actuar hidrocioruro de cloruro del ácido 2-metil-4-quinolinacarbónico sobre 6-aminoquinolina en disolución benzólica y en presencia de carbonato potásico anhidro.

La combinación cuaternaria, obtenida de la substancia anterior mediante sulfato de dimetilo, es un polvo cristalino gris claro, muy soluble en agua. El bis-clorometilato obtenido de este en la forma usual funde a 232° (con descomposición).

#### EJEMPLO 13.

Una disolución de 2 g de 2-aminoquinolina en 100 cm<sup>3</sup> de éter seco se trata enfriando y lentamente con una disolución de 2,8 g de cloruro de m-nitro-p-toluido en 20 cm<sup>3</sup> de éter. Después de terminada la reacción, se filtra y se concentra la disolución etérea. El residuo se recristaliza en alcohol. Mediante sulfato de dimetilo se transforma en la sal cuaternaria y el metilsulfato de 2-(m-nitro-p-toluilamino)-metilquinolinio así obtenido, recristalizado en alcohol y un poco de agua tiene un F. 215°.

A la misma combinación se llega también cuando sobre el metilsulfato de 2-cloro-quinolinio se hace actuar la m-nitro-p-toluilamida.

#### EJEMPLO 14.

5 g de quinolina-6-carbonazida de F. 88° se disuelve en caliente en 100 cm<sup>3</sup> de benzol anhidro. Después de agregar 4,35 g de 6-metoxi-8-aminoquinolina en 100 cm<sup>3</sup> de benzol anhidro se calienta durante 6 horas a ebullición. La N-(quinolil-6)-N'-(6-metoxiquinolil-8)-úrea aquí originada se separa cuantitativamente (F. 229°). Por actuación de 1 mol. de sulfato de dimetilo sobre 1 mol.



1932

127647

- 13 -

de esta urea se obtiene según el ejemplo 7 la N-(metil-quinolinio metilsulfato-6)-N'-6-metoxiquinolil-8)-urea, muy soluble en agua y que funde a 239° (con descomposición).

5 Por actuación de cantidades equivalentes de otras aminocombinaciones sobre quinolina-6-carbonazida se obtienen en igual forma ureas asimétricas correspondientes, que como en el ejemplo 7, por actuación de sulfato de dimetilo se pueden transformar en sales cuaternarias muy solubles; por ejemplo, la 1-fenil-2,3-dimetil-4-amino-5-pirazolona da la N-(quinolil-6)-N'-(1-fenil-2,3-dimetil-5-exopirazolil-4)-urea asimétrica de F. 242-10 243°. Por actuación de 2 mol. de sulfato de dimetilo sobre 1 mol. de esta urea se obtiene una sal amarilla clara muy soluble en agua de F. 217° (con descomposición). La N, metil-1,2,3,4-tetra-15 4,-tetrahydroquinolil-6)-urea asimétrica de F. 227°; la sal cuaternaria obtenida de esta por actuación de 2 mol. de sulfato de dimetilo forma cristales casi incoloros, muy solubles, de F. 206-207° (con descomposición).

20 La 6-(m-amido-p-toluilamino)-quinolina descrita en el ejemplo 2, da la N-(quinolil-6)-N'-(6-quinolilamino-p-toluil-m)-urea de F. 245°. Con 2 mol. de sulfato de dimetilo se obtiene de esta una sal cuaternaria de F. 224° (con descomposición) en forma de finos cristales de color amarillo claro.

25 La 3-dimetilamino-etoxi-anilina da la N-(quinolil-6)-N'-dietilamino etoxi fenil-1)-urea de F. 193°. Por actuación de 2 mol. de sulfato de dimetilo se obtiene de la misma la sal cuaternaria como un jarabe muy soluble en agua.

30 La 6-(p-aminofenoxi)-quinolina en la reacción con quinolina-6-carbonazida da la N-(quinolil-6)-N'-(6-(p-fenoxi)-quinolil)-urea de F. 209°. La actuación de 2 mol. de sulfato de dimetilo conduce a una sal amarilla muy soluble en agua de F. 242° (con



127647

descomposición).

5 Por actuación de 2 mol. de quinolina-6-carbonazida sobre 1 mol. de 1,2,3,4-tetrahidro-6-aminoquinolina se obtiene la N-(quinolil-6)-N'-(1-(N-quinolil-6-carbamido)-1,2,3,4-tetrahidro quinolil-6)-urea, que se distingue por un hidrocloreuro muy poco soluble y se separa de él por amoniaco, presentando cristales muy finos de blancura de nieve, que contienen 1 mol. de agua, comienzan a concrecionarse a 90° y funden a unos 160°. Por actuación de 2 mol. de sulfato de dimetilo sobre esta urea se obtiene una masa cristalina amarilla, muy soluble en agua, que funde a 187° (con-

10 descomposición).

15 Por actuación de 1 mol. de quinolina-6-carbonazida sobre 1 mol. de eter 4-amino-3',5'-dimetildifenilico se obtiene la N-(quinolil-6)-N'-(3',5'-dimetildifenil-éter-4)-urea de F. 198°. La sal obtenida de ella en forma de agujas amarillas por actuación de sulfato de dimetilo funde a 234°.

20 En igual forma de la quinolina-6-carbonazida y de 5-aminoisoquinolina se obtiene la N-(quinolil-6)-N'-(isoquinolil-5)-urea; que por actuación de 2 mol. de sulfato de dimetilo sobre 1 mol. de la misma dá una sal que funde a 221-222° (con descomposición).

25 De la quinolina-6-carbonazida y de 7-aminoquinolina se obtiene la N-(quinolil-6)-N'-(quinolil-7)-urea de F. 229°; la sal cuaternaria obtenida de ella funde a 238° (con descomposición). De la quinolina-6-carbonazida y de 5-cloro-8-aminoisoquinolina se obtiene la N-(quinolil-6)-N'(5-clorisoquinolil-8)-urea de F. 234° y el metilsulfato cuaternario correspondiente de F. 227° (con descomposición).

EJEMPLO 15.

30 33.5 g de azida del ácido m-nitro-p-toluilico de F. 45-47° y 32 g de 6-aminoquinolina se disuelven en 400 cm<sup>3</sup> de ben-



zol anhidro. Esta disolución se hierve durante 6 horas. La N-(quinolil-6)-N'-(m-nitro-p-toluil)-urea aquí originada se separa en forma de ~~planos~~ cristales amarillos casi cuantitativamente. F. 250-252°.

5 El sulfato cuaternario de metilo obtenido del anterior por actuación del mol. de sulfato de dimetilo según el ejemplo 1, forma cristales amarillos solubles en agua de F. 226°. Por reducción de esta sal según el ejemplo 2 con hierro y ácido acético diluido y precipitación con disolución de cloruro sódico o clor-  
10 hídrico alcoholico se obtiene el hidrocloreuro de la N-(6-metil-sulfato de metilquinolilio)-N'-(3-amino-4-toluil-1)-urea, de F. 268-270° (con descomposición).

En forma correspondiente por actuación de cantidades equi-  
15 moleculares de p-dimetilaminobenzoil-azida y 6 aminoquinolina se obtiene la N-(quinolil-6)-N'-(4-dimetilaminofenil-1)-urea de F. 220°. Por actuación de 2 mol. de sulfato de dimetilo sobre esta urea (v. ejemplo 7) disolución de la sal originada en un poco de agua y precipitación con disolución de cloruro sódico se obtiene la N-(metilquinolilio-cloruro-6)-N'-(4-trimetilfenilamonio-cloru-  
20 ro-1)-urea de F. 190°, como agujas finas casi blancas muy solubles en agua.

#### EJEMPLO 16.-

Una disolución de 13,7 g de hidrocloreuro de la metil-  
25 quinolinio-cloruro-6-carbonhidrazida (F. 235° (con descomposición) en 100 cm<sup>3</sup> de agua se trata a 0° con una disolución de 3,5 g de nitrato sódico en 10 cm<sup>3</sup> de agua. Después de neutralizar el clor-  
hídrico eventualmente todavía libre con un poco de disolución de acetato sódico, se hierve hasta terminar el desprendimiento de ni-  
30 trogeno y después de enfriar se precipita por adición de yoduro de sodio como polvo cristalino amarillo del bis-yodo-metilato de la N,N'-diquinolil-6-urea ya descrito en el ejemplo 7.



EJEMPLO 17.

5

10 g del hidrocioruro (F. 245°) del cloruro de 6-biguamil-  
 metilquinolinio, obtenido por actuación de dicianodiamida sobre  
 hidrocioruro del cloruro de 6-aminometil-quinolinio, se incorpo-  
 ran a 30 cm<sup>3</sup> de ácido sulfurico concentrado a la temperatura del  
 local. Despues de breve reposo la disolución así obtenida se vier-  
 te sobre unos 30 g de hielo. Luego enfriando bien se trata con  
 250 cm<sup>3</sup> de clorhidrico alcoholico y por adición de 200 cm<sup>3</sup> de  
 éter se precipita como polvo cristalino de blancura de nieve el  
 sulfato (F. 150-152°) del cloruro de 6-guanil carbaminometilqui-  
 nolinio.

10

EJEMPLO 18.

15

5 g de quinolina-6-carbonazida se disuelve en 100 cm<sup>3</sup> de  
 nitrobenzol y despues de agregar una disolución caliente de 4.7  
 g de quinolina-6-carbohidrazida (F. 188° en 100 cm<sup>3</sup> de nitroben-  
 zol, se calientan a 90° durante 6 horas. La 6-quinolinacarbonil-  
 6'-quinolilsemicarbazida que aquí se separa, funde a 230°. Por  
 actuación de 2 mol. de sulfato de dimetilo sobre 1 mol. de esta  
 semicarbazida se obtiene una sal muy soluble, que por disolución  
 en alcohol etilico diluido y precipitación con alcoholico alco-  
 holic se transforma en el correspondiente bis-clorometilato de  
 F. 252° (con descomposición).

20

N O T A.

25

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

30

1.- Procedimiento para la obtención de combinaciones te-  
 rapeuticamente excelentes de la serie heterociclica, caracteriza-  
 do porque por los metodos usuales en las aminocombinaciones he-  
 terociclicas o aromático-heterociclicídicas por una parte se ha-  
 ce cuaternario el nitrogeno enlazado cíclicamente y por otro la-  
 do el grupo amino, mediante el radical del ácido carbonico, del



1932

127647

tiocarbonico ó de un sulfurico se enlaza directamente a modo de amida con un grupo amino ó amino substituido, con un anillo aromático substituido o con uno heterociclico ó aromático-heterociclico.

5 2.- Una forma de ejecución del procedimiento reivindicado en el punto 1, caracterizado porque sobre aminocombinaciones de la serie heterociclica ó aromático-heterociclica, cuyo grupo amino está enlazado directamente a modo de amida mediante el radical del ácido carbonico tiocarbonico o de un sulfurico con un grupo amino ó amino substituido, un anillo aromático substituido ó uno heterociclico ó aromático heterociclico, se hacen actuar esteres alquílicos ó aralquílicos de ácidos inorganicos ú organicos o sus productos de substitución.

15 3.- Una forma de ejecución del procedimiento reivindicado en el punto 1, caracterizada porque en el grupo amino de aminocombinaciones heterociclicas ó aromático-heterociclicas, cuyo nitrogeno enlazado ciclicamente es cuaternario, se introduce en la forma usual al radical del ácido carbonico, tiocarbonico o de un ácido sulfurico, radical substituido directamente por un grupo amino ó un grupo amino substituido, por un anillo aromático substituido ó uno heterociclico ó aromático-heterociclico.

25 4.- Una forma de ejecución del procedimiento reivindicado en el punto 1, caracterizada porque en las combinaciones heterociclicas ó aromático-heterociclicas, cuyo nitrogeno enlazado ciclicamente es cuaternario y que en el anillo estan substituidas por un grupo recambiable, se reemplaza en la forma conocida el grupo recambiable por un grupo amino que, a su vez, mediante el radical del ácido carbonico, tiocarbonico o de un sulfurico se enlaza directamente a modo de amida con un grupo amino o amino substituido, un anillo aromático substituido o con uno heterociclico o aromático-heterociclico.

30 5.- Una forma de ejecución del procedimiento reivindicado en el punto 1, caracterizada porque mediante transformación re



827647

- 13 -

lizada en forma conocida de un substituyente adecuado para el caso, del grupo amino inalterable en el anillo de una combinación cuaternaria heterociclica se enlaza directamente a modo de amida con el grupo amino inalterable en el anillo otro grupo amino ó aminp-substituido ó un anillo aromático substituido, heterociclico ó aromático-heterociclico, directamente por medio del radical del ácido carbonico ó tiocarbonico.

6.-"Procedimiento para la obtención de combinaciones torapeuticamente excelentes de la serie heterociclica" según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

Consta esta descripción de dieciocho paginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid a 17 de agosto de 1932.-

Leocadio López y López.-

P.P.=