

172622

172622

PATENTE ESPAÑOLA

MEMORIA

PATENTE DE INVENCION
=====

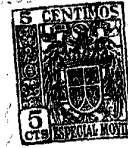
172622

I.C.I. Case 7188/7210/7821
=====

172622
=====

COPIA DE INVENCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

172622



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre

"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos
heterociclicos"

=====

SOLICITANTES: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED
residentes en: Millbank, Londres,
Inglaterra.

=====

La presente invención se refiere a la fabricación de nuevos compuestos heterociclicos, en particular de nuevos derivados de quinolina y quinazolina que se emplean con éxito como agentes químico-terapéuticos, especialmente en forma de agentes antiparasitarios contra los microorganismos causantes de la fiebre palúdica (malaria).

Hemos descubierto que se pueden obtener nuevos derivados de quinolina y quinazolina, que llevan en posición "2" ó "4" un grupo arilaminico que no lleva susti-

172b22



- 2 -

- tuyentes ácidos, y en posición "4" ó "2" un grupo básico de la fórmula general NR^A-NRR' , donde R" representa hidrogeno o un alquilo, o un grupo alquilico simplemente sustituido, por ejemplo, un grupo alcoxialquílico
15. o dialquilaminoalquílico, siendo A un grupo de enlace alifático, alicíclico o alifáticocarbocíclico, que no lleva sustituyentes ácidos, pero que puede ser sustituido, por ejemplo, por radicales de hidrocarburos, grupos hidroxilo o alcoxi, o bien por grupos dialquilaminoalquílicos,
20. y si A, o parte de A, es una cadena alifática, ésta puede ser interrumpida por átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, y donde NRR' representa una amina fuertemente básica, o bien un grupo amínico sustituido, tal como alquilamino o dialquilamino o piperidino, u otro grupo heterocíclico fuertemente básico y que contiene nitrógeno, pudiendo eventualmente llevar en las demás posiciones nucleares uno o más sustituyentes no-ácidos, por ejemplo, grupos alquilo, alcoxi, halógeno o nitro, o bien enlazados ciclos carbocíclicos (tal como ocurre en el caso de una benzoquinolina o benzo-quinazolina), obteniendo dichos nuevos derivados mediante reacción de una diamina NR^A-NRR' con una adecuada 2- ó 4-amilamino-quinolina o quinazolina, la cual no lleva sustituyentes ácidos y llevando en posición "4" ó "2" un grupo inestable, tal como un átomo de halógeno o un radical de hidrocarburo, enlazado mediante un enlace de éter o tioéter, por ejemplo, un grupo alcoxi, ariloxi, o alquilomercapto.
30. 35.

El grupo arilamínico, presente como sustituyente en posición "2" ó "4", puede ser no-sustituido, o bien

40. podrá llevar uno o varios sustituyentes que no lleven



- grupos ácidos, tales como grupos de ácido sulfónico o carboxílico, o bien grupos fenílicos. Así, por ejemplo, podrá llevar como sustituyentes, átomos de halógeno, grupos nitro, radicales de hidrocarburos (que podrán
45. ellos mismos llevar sustituyentes y que podrán estar enlazados directamente al grupo arilamino, o bien a través de un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, a un grupo carbonílico), grupos de cianuro o bien grupos carboxílicos esterificados.
50. Convenientemente se realiza la reacción, calentando los reactivos conjuntamente, eventualmente en presencia de un disolvente o diluyente.
- Las 2-halógeno-4-arilaminoquinazolininas, necesarias como una clase de materias primas, pueden obtenerse
55. mediante reacción de adecuadas arilaminas con 2:4-dihalógenoquinazolininas. Las 4-halógeno-2-arilaminoquinazolininas isómeras pueden obtenerse mediante halogenación (convenientemente con un oxihalógeno fosforoso o un pentahalógeno) de los correspondientes 4-hidroxi-compuestos, estos
60. mismos obtenidos mediante reacción de adecuadas arilaminas con 2-cloro-4-hidroxi-quinazolininas.
- Las 2 arilamino-4-halógenoquinolinas pueden obtenerse mediante reacción de adecuadas arilaminas con
- 2:4-dihalógenoquinolinas, tal como se describe el procedimiento en la solicitud de patente inglesa nº 10440/44. Las
65. 2-halógeno-4-arilaminoquinolinas isómeras pueden obtenerse mediante halogenación (convenientemente con un oxihalógeno fosforoso o un pentahalógeno), partiendo de las correspondientes 2-hidroxi-4-arilaminoquinolinas, que por su parte
70. se obtienen por medio de reacción de adecuadas arilami-



nas con 2,4-dihidroquinolinas.

- Las materias primas que alternativamente pueden emplearse y que contienen grupos de éter o tioéter, se obtienen fácilmente por medio de reacción de derivados de halógenos con adecuados compuestos hidroxil o mercapto, o bien con derivados de metales alcalinos de dichos compuestos, o en el caso de alguno de las 2-arilamino-4-alcoxiquinazolinas, mediante reacción de una adecuada arilamina con 2-cloro-4-alcoxi-quinazolina.
- 75.
80. Otra característica de la presente invención consiste en un procedimiento modificado, caracterizado por que se introduce el sustituyente básico $\text{NR}''\text{-A-NRR}'$ escalonadamente. Así, se pone en reacción el compuesto de arilamino-quinolina o quinazolina, que lleva en posición "2" ó "4" un grupo inestable, con un amino-compuesto de la forma $\text{NHR}''\text{-A}'\text{-B}$, donde A' representa, ya sea la totalidad o bien una parte del grupo de enlace A antes definido, representando B un grupo reactivo que se convierte entonces, directa o indirectamente, mediante métodos que comprenden la fase de reacción con amoníaco o una amina primaria o secundaria, en el grupo NRR' o en el grupo $\text{A}''\text{-NRR}'$, de tal modo que A' y A'' juntas constituyen el grupo de enlace A. Por ejemplo, el grupo B puede ser un grupo hidroxil o un derivado del mismo, representando, o fácilmente convertible en un éster reactivo, tal como un halogenuro que se pone después en reacción con una amina NHRR' , o bien con una amina amino-sustituida $\text{NH}_2\text{-A}''\text{-NRR}'$, una amina hidroxil o mercapto-sustituida $\text{HO-A}''\text{-NRR}'$ ó $\text{HS-A}''\text{-NRR}'$ (o bien un derivado de metal alcalino de este hidroxil o mercapto-compuesto), de tal modo que $\text{A}'\text{-NH-A}''$; $\text{A}'\text{-O-A}''$
- 85.
- 90.
- 95.
- 100.



o A'-S-A'', constituya el grupo de enlace A' antes citado.

- Otra alternativa consiste en poner en reacción el grupo inestable en posición "2" o "4" del compuesto de arilamino-quinolina o quinazolina, con una diamina acilada NHR''-A'-NHAc, y eliminar luego el grupo acilado por hidrólisis. Asimismo se podrá, si se desea, modificar el grupo amino libre así generado, por alquilación, conversión en un grupo heterocíclico, como por ejemplo, piperidina, o mediante reacción con una amina halógeno-sustituida Hal-A''-NRR', de tal modo que A'-NH-A'' venga a constituir el grupo de enlace A.

- Los nuevos compuestos representan aceites fuertemente básicos, viscosos, incoloros o amarillo-pálidos, o bien sólidos cristalinos que forman sales con ácidos minerales y orgánicos. Las sales con ácidos minerales, tales como ácidos halógenohídricos, sulfurico y fosfórico, o con ácidos orgánicos inferiores, tales como ácido acético, láctico, tártrico, y con ácidos alcano-sulfónicos inferiores, (como por ejemplo, ácido metanosulfónico), son acuosolubles. Las sales con ácidos de peso molecular más elevado, tal como ácido metileno-bis-2:3-hidroxi-naftoico y metileno-bis-salicílico, son más difícilmente solubles en el agua. En muchos de estos compuestos, un sustituyente en el grupo arilamino o en el núcleo de quinolina o quinazolina (y especialmente en el ciclo benzólico del mismo), será capaz de convertirse rápidamente en otro sustituyente adecuado. Así, por ejemplo, se podrá reducir un grupo nitro a un grupo amino, y éste por su parte podrá ser rápidamente convertido en un átomo de halógeno o un grupo de cianuro.

172022

- 6 -



Mediante los siguientes ejemplos, no limitativos, se ilustrará el objeto de la presente invención:

- EJEMPLO 1: Se calientan juntas, durante una hora y media, a 95-100° C., 1'2 partes de 4-cloro-2-p-clor-anilino-quinazolina (que funde a 177-178° C. y es obtenida mediante reacción de p-cloranilina con 2-cloro-4-hidroxi-quinazolina y subsiguiente halogenación con oxiclóruo fosforoso), 1 parte de β -dietilamino-etilamina y 5 partes de ácido acético glacial. Después se diluye la mezcla de reacción con 20 partes de agua, se calienta hasta la ebullición y se filtra para eliminar una pequeña cantidad de material insoluble (principalmente 2-p-cloranilino-4-hidroxi-quinazolina). Al producto de filtración se adicionan 5 partes de ácido clorhídrico concentrado, precipitándose entonces el diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- β -dietilaminoetilamino-quinazolina, que se filtra y seca. Tiene un punto de fusión a 254-255° C.
- EJEMPLO 2: Se calientan durante 2 horas a 140-150° C. agitando, 8 partes de 4-cloro-2-p-cloranilino-quinazolina y 4 partes de γ -dietilamino-propilamina. Se enfría la mezcla de reacción y se extrae por medio de 200 partes de ácido acético al 5 %; se lava el extracto con éter y se le vuelve alcalino mediante adición de amoníaco. La base precipitada se extrae con éter, se seca la solución etérica y se elimina el éter por destilación. Queda la 2-p-cloranilino-4- γ -dietilamino-propilamino-quinazolina en forma de un aceite que cristaliza dejándolo reposar. Recristalizado en esencia de petróleo, su punto de fusión es de 126-127° C.
- EJEMPLO 3: Trabajando del mismo modo indicado en el

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

1/2022



- 7 -

ejemplo 2, pero empleando 4-cloro-2-p-metoxianilino-quinazolina en lugar de 4-cloro-2-p-cloranilino-quinazolina, se obtiene la 2-p-metoxianilino-4- γ -dietilamino-propilamino-quinazolina que funde a 114-115° C. Se obtiene la 4-cloro-2-p-metoxianilino-quinazolina empleada como materia inicial, mediante reacción de oxiclórico fosfórico sobre 2-p-metoxianilino-4-hidroxi-quinazolina (punto de fusión a 265-266° C), por su parte obtenida mediante reacción de p-anisidina con 2-cloro-4-hidroxi-quinazolina.

165. Asimismo, trabajando como se describe en el ejemplo 2, pero utilizando otras diaminas adecuadas en lugar de γ -dietilamino-propilamina, se obtienen las siguientes 2-p-cloranilino-quinazolinas, 4-sustituidas:

EJEMPLO 4: Diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- β' -dimetilamino-etilamino-quinazolina, que funde a 267-268° C.

EJEMPLO 5: Diclorhidrato de 2-p-cloroanilino-4- γ -dimetilamino-propilamino-quinazolina, con un punto de fusión a 255° C.

EJEMPLO 6: Diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- δ -piperidino-propilamino-quinazolina, que funde a 285-286° C.

EJEMPLO 7: Diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- γ -butilamino-propilamino-quinazolina, fundiendo a 252-253° C.

EJEMPLO 8: Diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- δ -dietilamino-butilamino-quinazolina, fundiendo a 260-262° C.

185. EJEMPLO 9: Clorhidrato de 2-p-cloranilino-4- β -acetilamino-etilamino-quinazolina, con un punto de fusión a 278-280° C. 9/4 partes de dicho clorhidrato se tratan durante tres horas al reflujo con 15 partes de agua, 50 partes de etanol y 30 partes de ácido clorhídrico concentrado. Se diluye la solu-

1.2022



- 8 -

190. ción así obtenida con agua, haciendola alcalina con sosa cáustica, precipitandose 2-p-cloranilino-4- β -aminoetil amino-quinazolina que, después de cristalizar en esencia de petróleo, funde a 142° C.

EJEMPLO 10: 3 partes de 2-p-cloranilino-4-etoxi-quinazoli-
195. na (punto de fusión a 122° C. obtenida mediante reacción de p-cloranilina con 2-cloro-4-etoxi-quinazolina), y 2'5 partes de β -dietilamino-etilamina, se calientan juntas durante 3 horas a 140-150° C. en una caldera provista de condensador de reflujo, adaptado de tal manera que re-

200. tiene la diamina, pero permite el escape del etanol que se forma durante la reacción. Luego se enfría la mezcla de reacción y se disuelve en 100 partes de ácido acético hirviendo, al 10 %. Se filtra la solución para eliminar una pequeña cantidad de materia insoluble, y se enfría,

205. 50 partes de ácido clorhídrico concentrado se adicionan, precipitandose el diclorhidrato de la 2-p-cloranilino-4- β -dietilamino-etilamino-quinazolina que, recristalizado en agua, funde a 254-255° C.

Trabajando en la forma descrita en el ejemplo
210. 10, pero empleando otras diaminas adecuadas en lugar de la β -dietilamino-etilamina, se obtienen las siguientes 2-p-cloranilino-quinazolin, 4-sustituidas:

EJEMPLO 11: Diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- γ -dibutil amino-propilamino-quinazolina, con un punto de fusión a
215. 193-194° C.

EJEMPLO 12: Diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- δ -dibutil amino-butilamino-quinazolina, punto fusión a 181° C.

EJEMPLO 13: Diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- ϵ -dimetil amino-butilamino-quinazolina, funde a 261° C.



220. EJEMPLO 14: Diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4-(5'-dime-
tilamino-amilamino)-quinazolina, funde a 278° C.

EJEMPLO 15: Diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4-(6'-dimetil-
amino-hexilamino)-quinazolina, funde a 156-158° C. soli-
dificandose al seguir calentando y fundiendo nuevamente a
236-238° C.

EJEMPLO 16: Diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- β -piperi-
dino-propilamino-quinazolina, funde a 283-286° C.

EJEMPLO 17: Diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- γ -(N-me-
tilo-N-isopropilamino)-propilamino-quinazolina, funde a
230. 268-269° C.

EJEMPLO 18: Durante 2 horas y a 120-130° C. se calientan
juntas: 14'5 partes de 2-cloro-4-p-cloranilino-quinazolina
(convenientemente obtenido mediante reacción de p-clora-
nilino con 2,4-dicloro-quinazolina en solución de acetona
235. o suspensión de agua, a la temperatura del ambiente), y
6'5 partes de δ -dietilamino-propilamina. Se enfría la
mezcla de reacción, y se extrae mediante ácido acético al
5 %, volviendo el extracto alcalino mediante adición de
amoníaco, extrayendo la base precipitada con éter.

240. Se seca la solución etérica y se elimina el
éter por destilación. Al enfriar el residuo, se forma una
especie de masa vidriosa que cristaliza lentamente. Repre-
senta la 2- δ -dietilamino-propilamino-4-p-cloranilino-
quinazolina que, recristalizada en esencia de petróleo, fun-
245. de a 107-108° C.

EJEMPLO 19: 3 partes de 2-p-cloranilina-4-etoxi-quinazoli-
na y 3'5 partes de 5-dietilamino-2-aminopentano, se calien

472022



- 10 -

- tan juntas durante 4 horas a 180-190° C. en una caldera provista de condensador de reflujo que retiene la diamina, pero permite que escape el etanol formado durante la
250. reacción. Se enfría la mezcla de reacción, extrayéndola con 100 partes de ácido acético hirviendo, al 15 %. Se enfría el extracto, adicionando 40 partes de ácido clorhídrico concentrado, cristalizando después lentamente el
255. diclorhidrato de la 2-p-cloranilino-4- δ -dietilamino- α -metilbutilamino-quinazolina. Después de recrystalizar en agua, se obtienen pequeños cristales en forma de agujas que funden a 122° C. solidificándose al seguir calentando y fundiendo nuevamente a 250-252° C.
260. Trabajando de un modo similar, pero empleando otras diaminas adecuadas en lugar de 5-dietilamino-2-aminopentano, se obtienen los siguientes compuestos:
- EJEMPLO 20: Diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- β -piperidino-etilamino-quinazolina, funde a 280-284° C.
265. EJEMPLO 21: Diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- β -pirolidino-etilamino-quinazolina, funde a 283-285° C.
- EJEMPLO 22: Diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- β -piperidino- α -metilo-etilamino-quinazolina, funde a 274-275° C.
- EJEMPLO 23: Trabajando de un modo esencialmente similar al
270. descrito en el ejemplo 19, pero a una temperatura de 140-150° C. y empleando δ -butilamino-propilamina en lugar de 5-dietilamino-2-aminopentano, se obtiene el diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- δ -butilamino-propilamino-quinazolina, que funde a 254-256° C.
275. EJEMPLO 24: 3 partes de 2-p-cloranilino-4-etoxi-quinazolina



- 280 y 3 partes de hidrato de etileno-diamina, se hierven al reflujo durante 2 horas. Se enfría la mezcla de reacción y se extrae con 50 partes de ácido acético hirviendo al 10 %. Se adicionan al extracto 5 partes de ácido clorhídrico concentrado, precipitándose diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- β -aminoetilamino-quinazolina. Funde a 314-316° C. La base libre, que se obtiene fácilmente tratando el diclorhidrato con sosa cáustica, funde a 142° C.
285. EJEMPLO 25: Trabajando de un modo similar al descrito en el ejemplo 24, pero utilizando una temperatura de 150° C. y hexametileno-diamina en lugar de etileno-diamina, se obtiene el diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4-(6'-aminohexilamino)-quinazolina, que funde a 261-263° C.
290. EJEMPLO 26: 3 partes de 2-p-cloranilino-4-etoxi-quinazolina y 5 partes de γ -(N-metilo-N- β -dietilamino-etilamino)-propilamina, se calientan juntas durante 4 horas, a 150-160° C. en una caldera provista de condensador de reflujo que retiene la diamina, pero permite el escape del etanol formado durante la reacción. Se enfría la mezcla de reacción y se extrae con 70 partes de ácido acético hirviendo al 10 %. Se enfría el extracto, adicionando 10 partes de ácido clorhídrico concentrado y 30 partes de solución saturada de yoduro potásico, precipitándose entonces el triyodhidrato de 2-p-cloranilino-4- γ -(N-metilo-N- β -dietilamino-etilamino)-propilamino-quinazolina. Se separa por filtración, recristalizando en agua: funde a 229° C.
300. EJEMPLO 27: 10 partes de 2-p-cloranilino-4-fenoxi-quinazolina (punto de fusión a 186-187° C. y obtenida mediante reacción de p-cloranilina con 2-cloro-4-fenoxi-quinazoli
- 305.



- na), y 15 partes de 3-dietilamino-etilamina, se calientan juntas durante 2 horas y media a 140-150° C. Se enfría la mezcla de reacción, se adicionan 100 partes de sosa cáustica al 5 %, extrayéndose el aceite que se forma con éter. Se lava la solución etérica, con una solución al 5 % de sosa cáustica y con agua, extrayendola luego con 150 partes de ácido acético al 5 %. Se adicionan 50 partes de ácido clorhídrico concentrado al extracto, precipitándose entonces el diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- β -diethylamino-etilamino-quinazolina en cristales en forma de agujas que funden a 254-255° C.
- 310.
- 315.

EJEMPLO 28: 3 partes de 2-p-cloranilino-4-metilotio-quinazolina (punto de fusión a 176° C, preparada por reacción de p-cloranilina con 2-cloro-4-metilotio-quinazolina), y

320. 3 partes de β -diethylamino-etilamina se tratan juntas al reflujo durante 6 horas. Se produce la reacción y se forma mercaptano metílico. Se enfría la mezcla de reacción y se extrae con 100 partes de ácido acético hirviendo al 10 %. Se enfría el extracto, adicionando 40 partes de ácido clorhídrico concentrado, precipitándose diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- β -diethylamino-etilamino-quinazolina. Se recrystaliza en agua; punto de fusión a 254-255° C.
- 325.

EJEMPLO 29: 6 partes de 2-p-cloranilino-4-etoxi-quinazolina y 10 partes de N:N'-dimetilo-trimetileno-diamina, se calientan juntas al reflujo, durante 4 horas y media a 170-180° C. Se enfría la mezcla de reacción, extrayendo con 120 partes de ácido acético hirviendo al 10 %. Se lava el residuo con 20 partes de agua hirviendo y se adicionan los productos del lavado al extracto de ácido acético. A esta solución combinada se adiciona solución de sosa

330.

335.



hasta que resulta justamente reacción alcalina con papel amarillo de Clayton, precipitándose entonces la 2-p-clor-anilino-4-(N-metilo-N- γ -metilamino-propilamino)-quinazolina, en forma de un sólido algo resinoso. Este se disuelve en 20 partes de ácido acético caliente al 10 % y adicionando 5 partes de ácido clorhídrico concentrado, cristaliza el diclorhidrato, formando cristales blancos que funden a 137-138° C, solidificándose al seguir calentando y fundiendo nuevamente a 220-250° C.

340. EJEMPLO 30: Una mezcla de 14'5 partes de 2-cloro-4-p-cloranilino-quinolina y 9 partes de β -dietilamino-etilamina, se calienta durante 14 horas a 130-140° C. Se enfría la mezcla de reacción y se disuelve en ácido clorhídrico caliente, diluido. Se hace la solución alcalina con sosa cáustica, extrayendo el aceite que se forma mediante cloroformo. Este extracto se agita, primero con 200 partes y luego con otras 50 partes de ácido acético acuoso al 5 %. Estos extractos acuosos son combinados y se hacen alcalinos mediante sosa cáustica, extrayendo el aceite formado nuevamente con cloroformo. La solución cloroformica es sacada con carbonato potásico anhidro, eliminándose el cloroformo mediante destilación. El aceite residual representa 2- β -diyodhidrato cristaliza, en etanol acuoso, en forma de prismas que funden a 248-249° C. descomponiéndose.

355. EJEMPLO 31: Una mezcla de 9'35 partes de 2-cloro-4-p-cloroanilino-quinolina, 10 partes de γ -di-n-butilamino-propilamina, y 0,1 partes de yoduro potásico, se calienta y se agita durante 6 horas a 150-160° C. Se enfría algo la mezcla de reacción, adicionando agua seguida de suficiente
- 365.



- cantidad de sosa caustica para producir una reacción alcalina. El aceite que se forma es extractado mediante cloroformo. Este se elimina por destilación, adicionando al residuo 200 partes de ácido acético al 5 %. Se filtra la mezcla, se hace el producto de filtración alcalino mediante sosa cáustica, y el aceite que se precipita es nuevamente extractado con cloroformo. Se seca el extracto con carbonato potásico anhidro, se filtra y se elimina el cloroformo por destilación. El aceite residual representa 2- γ -di-
370. -n-butilamino-propilamino-4-p-cloranilino-quinolina, cuyo diyodhidrato cristaliza en una mezcla de metanol y acetato etílico, fundiendo a 200-202° C .
- EJEMPLO 32: Una mezcla compuesta de 20 partes de 2-p-cloranilino-4-cloro-quinolina, 16 partes de β -dietilamino-etil-
380. amina y 0.3 partes de yoduro potásico, se calienta y se agita durante 16 horas a 180-190° C. Se enfría algo la mezcla de reacción y se disuelve en ácido clorhídrico diluido caliente. Se enfría la solución, haciéndola alcalina por medio de sosa cáustica y extrayendo el aceite que se separa
385. mediante cloroformo. Se elimina el cloroformo por destilación, adicionando al residuo 240 partes de ácido acético acuoso al 5 %. Se filtra la mezcla, se hace alcalino el producto de filtración mediante sosa cáustica, extrayendo nuevamente el aceite así obtenido por medio de cloroformo. Se
390. seca el extracto mediante carbonato potásico anhidro, se filtra y se elimina el cloroformo por destilación. Queda como residuo en forma de aceite la 2-p-cloranilina-4- β -di-
etilamina-etilamino-quinolina. Su diclorhidrato cristaliza en una mezcla de etanol y acetato etílico, fundiendo a
395. 169-171° C; su diyodhidrato cristaliza en etanol acuoso y



funde a 252-254° C.

Trabajando en la forma descrita en el ejemplo 32, pero utilizando otras diaminas adecuadas en lugar de la β -dietilamino-etilamina, se obtienen las siguientes

400. 2-p-cloranilino-quinolinas, 4-sustituidas:

EJEMPLO 33: 2-p-cloranilino-4- γ -dietilamino-propilamino-quinolina, que funde a 153-155° C; su diclorhidrato funde a 110° C, descomponiéndose.

405. EJEMPLO 34: Diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- γ -piperidino-propilamino-quinolina, que funde a 86-88° C.

EJEMPLO 35: Diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- γ -dimetilamino-propilamino-quinolina, funde a 86-88° C.

410. EJEMPLO 36: Diclorhidrato de 2-p-cloranilino-4- δ -dietilamino-butilamino-quinolina, funde a 201-203° C, descomponiéndose.

EJEMPLO 37: Dipicrato de 2-p-cloranilino-4- δ -dietilamino- α -metilo-butilamino-quinolina, funde a 230-232° C, descomponiéndose.

415. Asimismo, trabajando en la forma descrita en el ejemplo 32, pero utilizando otras 2-arilamino-4-cloro-quinolinas en lugar de la 2-p-cloranilino-4-cloro-quinolina, se obtienen las siguientes 2-arilamino-4- β -dietilamino-etilamino-quinolinas:

420. EJEMPLO 38: Dihidroyoduro de 2-p-metoxianilino-4- β -dietilamino-etilamino-quinolina, funde a 146-148° C.

EJEMPLO 39: 2-p-metilanilino-4- β -dietilamino-etilamino-quinolina, funde a 103-105° C.

EJEMPLO 40: Dihidroyoduro de 2- β -naftilamino-4- β -dietilamino-etilamino-quinolina, que funde a 127-128° C.



425. EJEMPLO 41: Una mezcla de 17'6 partes de 2-p-cloranilino-4-cloro-7:8-benzoquinolina, 13'5 partes de γ -dietilamino-propilamina y 0'3 partes de yoduro potásico, se calienta y se agita durante 24 horas a 175-185° C. Se enfría la mezcla de reacción, adicionando agua seguida de suficiente cantidad de sosa caustica para producir reacción alcalina. Se extrae el aceite obtenido por medio de cloroformo: este se elimina luego por destilación y se adiciona al residuo 200 partes de ácido acético acuoso al 5 %. Se filtra la mezcla, se vuelve el producto de filtración alcalino por medio de sosa caustica y el aceite que se obtiene se extrae mediante cloroformo. Se seca el extracto mediante carbonato potásico anhidro filtrando y eliminando el cloroformo por destilación. El aceite residual representa 2-p-cloranilino-4- γ -dietilamino-propilamino-7:8-benzoquinolina cuyo diclorhidrato cristaliza en acetona acuosa en forma de finas agujas que funden a 108-110° C.
- 430.
- 435.
- 440.

Trabajando en la forma descrita en el ejemplo 41, pero utilizando otras adecuadas 4-cloroquinolinas en lugar de la 2-p-cloranilino-4-cloro-7:8-benzoquinolina, se obtienen los siguientes compuestos:

445. EJEMPLO 42: 2-(6'-bromo-2'-naftilamino)-4- γ -dietilamino-propilamino-quinolina que funde a 149-150° C.
- EJEMPLO 43: Diclorhidrato de 2-p-nitroanilino-4- γ -dietilamino-propilamino-quinolina, funde a 182-184° C.
450. EJEMPLO 44: Diperclorato de 2-p-cloranilino-3-metilo-4- γ -dietilamino-propilamino-quinolina, funde a 216-218° C.

172022

- 17 -



N O T A

Habiendo ya descrito ampliamente la naturaleza

del invento, así como la manera de llevarlo a cabo en la

455. practica, se hace constar que las disposiciones anteriormen-
te indicadas son susceptibles de ligeras modificaciones de
detalle, sin que por ello se altere el principio fundamen-
tal del invento, y siendo lo que constituye la esencia del
mismo, por lo que se solicita patente de invención por VEIN-
460. TE AÑOS en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUE-
VOS COMPUESTOS HETEROCICLICOS", caracterizandose por lo
siguiente:

19.-"Procedimiento para la obtención de nuevos

compuestos heterociclicos", caracterizandose porque se pue-

465. den obtener nuevos derivados de quinolina y quinazolinás,
que llevan en posición "2" o "4" un grupo arilaminico
que no lleva sustituyentes ácidos, y en posición "4" ó
"2" un grupo básico de la fórmula general NR"-A-NRR', don-
de R" representa hidrogeno o un alquilo, o un grupo alquí-
470. lico simplemente sustituido, siendo A un grupo de enlace
alifático, alicíclico o alifático carbocíclico que no lle-
va sustituyentes ácidos y donde NRR' representa un grupo
aminico, o aminico sustituido, fuertemente básico, obtenien-
do dichos nuevos derivados mediante reacción de una diamina
475. NHR"-A-NRR' con una adecuada 2- ó 4-arilamino-quinolina
o quinazolina que no lleva sustituyentes ácidos y llevando
en posición "4" ó "2" un grupo inestable.

20.-"Procedimiento para la obtención de nuevos

compuestos heterociclicos", según reivindicación 1, carac-

480. terizandose porque el grupo inestable es un átomo de halógeno



39.-"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos heterocíclicos", caracterizándose porque el grupo inestable es un grupo alcoxi, ariloxi o alquilomercapto.

485. 49.-"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos heterocíclicos", según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizándose porque el grupo arilamino es un grupo anilino p-sustituido, o un grupo 2-naftilamino 6-sustituido.

490. 59.-"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos heterocíclicos", según reivindicación 1, caracterizándose porque el 4 ó 2-sustituyente básico es introducido escalonadamente, poniéndose en reacción la 2 ó 4-arilaminoquinolina o quinazolina llevando el grupo inestable en la posición "4" ó "2", con un amino compuesto de la forma

495. NHR"-A'-B, donde A' representa, ya sea la totalidad, o bien una parte del grupo de enlace A antes definido, y donde B representa un grupo reactivo que se convierte después directa o indirectamente, mediante métodos que comprenden la fase de reacción con amoníaco o una amina primaria o secundaria, en

500. el grupo amínico NRR' o bien en el grupo A"-NRR', de tal modo que A' y A" juntos constituyen el grupo de enlace A.

505. 69.-"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos heterocíclicos"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 de Febrero de 1.946

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.

Por Poder de J. GOMEZ ACEBO