

5:20



PATENTE DE INVENCION

I.C.I. Case 9567.-

190306

190306

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la fabricación de derivados de quinolina".

=====

SOLICITANTES:

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,

domiciliados en Millbank, Londres, Inglaterra.

=====

Este invento se refiere a la fabricación de derivados de quinolina y, más especialmente, a la preparación de sales bicuaternarias de pirimidilaminoquinolinas, dotadas de actividad tripanocida.

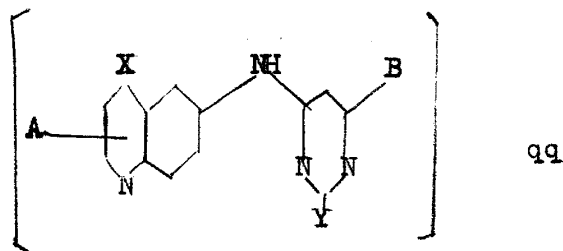
5. Los compuestos con cuya fabricación se relaciona este invento pueden formularse $PqNHQq$, siendo P un núcleo pirimidínico 2-amino- o 2-alcoholamino inferior sustituido, unido al grupo de enlace -NH- en la posición 4 y que puede estar además sustituido en la posición 6 por un grupo alcoholo inferior;
10. Q un núcleo quinolínico sustituido en la posición 4

1² 90306



15. por un grupo amino o alcoholamino inferior, y que puede estar sustituido además por un grupo, o varios, alcoholo inferior y que tiene el grupo de enlace -NH- en la posición 6 y los símbolos q indican que los núcleos anteriores P y Q respectivamente, están presentes en forma de sus sales cuaternarias.

20. De acuerdo con este invento, los compuestos mencionados se fabrican por un procedimiento que comprende el someter a la acción de amoniaco o de una alcoholamina inferior, un compuesto de la fórmula



25. en la que los símbolos qq indican que el compuesto es una sal bicuaternaria que contiene un grupo cuaternario en el núcleo quinolínico, y el otro en el núcleo pirimidínico, y X e Y representan amino- o alcoholamino-grupos inferiores o los grupos -SR o -OR, siendo R un radical hidrocarburado, a condición de que de X e Y, uno por lo menos es -SR o -OR, y

30. A representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior y B significa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior.

35. La reacción puede realizarse convenientemente calentando los reactivos juntos en un disolvente o diluyente líquido. La calefacción se lleva a cabo premeditadamente



en vasija cerrada.

Los compuestos fabricados de acuerdo con este invento pueden obtenerse tambien por el procedimiento descrito en las siguientes solicitudes de patente presentadas en el Reino Unido: N° 23.323/47 y N° 23.324/47, pendientes de resolución.

Este invento, se aclara, pero no se limita, por los Ejemplos siguientes, en los que las partes son en peso.

EJEMPLO 1.-

45. Se calientan juntas en una vasija cerrada, durante 16 horas a 135-145° C, 20 partes de una solución preparada saturando alcohol etílico con amoniaco a 0° C. y 1,8 partes de 1:1'-dimetaioduro de 4-amino-6-(2'-metilthio-6'-metilpirimidil-4'-amino) quinaldina. A continuación se enfría la vasija y el contenido se filtra; el residuo sólido se agita con 50 partes de agua y el pH de la suspensión se ajusta a 5 por adición de ácido iodhídrico. Luego se filtra y el residuo se cristaliza en agua. Se obtienen agujas casi incoloras constituidas por 1:1'-dimetaioduro de 4-amino-6-(2'-amino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-quinaldina, con un punto de fusión de 310-311° C.

El material de partida empleado en el procedimiento de este ejemplo, puede obtenerse como sigue:

60. Se calientan juntas, a 90-95° C. durante 1 hora, 52 partes de 4-cloro-2-metilthio-6-metilpirimidina, 158 partes de sulfato dimetílico y 300 partes de nitrobenceno. Luego se enfría y se extrae con agua, añadiéndose al extracto 150 partes de ioduro sódico y filtrando luego. El residuo está constituido por 1-metaioduro de 4-cloro-2-metilthio-6-metilpirimidina, de 185° C. de punto de fusión, (descomposi-

- 4 - 90306



- ción). Se disuelven 1,9 partes de esta substancia en 15 partes de agua caliente y la solución se añade a una solución caliente de 1,6 partes de metacloruro hidrocioruro de 4:6-diamino-quinaldina en 12 partes de agua, y la mezcla se
70. hierve durante 45 minutos. Luego se enfría y se filtra y el sólido se disuelve en 30 partes de agua y se añaden 4 partes de ioduro sódico a la solución, que se filtra a continuación. Se obtiene 1:1'-dimetaioduro de 4-amino-6-(2'-metilthio-6'-metilpirimidil-4'-amino)-quinaldina, que se cristaliza en agua; punto de fusión 253-255° C (descomposición).
- 75.

EJEMPLO 2.-

- Se calientan juntas en una vasija cerrada, a 140° C. durante 6 horas, 4 partes de 1:1' dimetaioduro de 6-(2'-amino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-4-metoxiquinaldina,
80. 4 partes de cloruro amónico y 25 partes de una solución de amoniaco en alcohol etílico, saturada por debajo de 5° C. A continuación se enfría la vasija y se abre. El exceso de amoniaco se elimina por ebullición. El residuo se añade a 300 partes de agua a la que se añade ácido clorhídrico en
85. cantidad suficiente para dar una suspensión neutra, que se calienta hasta obtener una solución. Luego se añaden 10 partes de ioduro sódico a la solución, que a continuación se filtra. El sólido se cristaliza en agua y se obtiene
90. 1:1'-dimetaioduro de 4-amino-6-(2'-amino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-quinaldina, en forma de cristales color crema con un punto de fusión de 312-313° C. (descomposición). Este producto puede convertirse en 1:1'-dimetacloruro de 4-amino-6-(2'-amino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-quinaldina, punto de fusión 316-317° C (descomposición) disolviendo 3 partes del mismo
95. en 200 partes de agua hirviendo, y añadiendo a la solución



10306

35 partes de cloruro sódico, separando por filtración el precipitado sólido y cristalizándolo en agua.

El material de partida empleado en el procedimiento de este Ejemplo, puede obtenerse como sigue:

100. Se agitan y calientan juntas a 90-100° C. durante 90 minutos, 30 partes de ⁶⁻acetil-amino-4-metoxiquinaldina, 80 partes de nitrobenceno, 60 partes de tolueno y 20 partes de sulfato dimetílico. A continuación se añaden 80 partes de agua y la capa acuosa se separa, se calienta a 70° C. y se le añ
105. añade una solución de 30 partes de ioduro sódico en 40 partes de agua. La mezcla se enfría y se filtra, y el sólido se lava con alcohol etílico y luego se cristaliza en agua. El producto es monohidrato de metaioduro de 6-acetil-amino-4-metoxiquinaldina, punto de fusión 305-307° C. (descomposi-
110. ción). Se hierven, sometidas a reflujo, durante 30 minutos 30 partes de esta substancia, 42 partes de ácido clorhídrico concentrado y 200 partes de agua; luego se añaden 200 partes de agua, la mezcla se calienta a 90-95° C., y a continuación se añade carbonato sódico hasta que el pH de
115. la mezcla es 3. A continuación se añaden 24 partes de 1-metaioduro de 4-cloro-2-amino-6-metilpirimidina y la mezcla se calienta a 90-95° C. durante 15 minutos, se filtra a 80° C. y el residuo se lava con ácido clorhídrico 0,1 N y luego con agua, hasta que los lavados no son ya ácidos
120. para el Rojo Congo. Luego se disuelve en 1000 partes de agua hirviendo y se añade una solución de 100 partes de ioduro sódico en 100 partes de agua caliente. La mezcla se filtra a 90° C. y el sólido se lava con agua. Se obtiene 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-amino-6'-metilpirimidil-4'-
125. amino)-4-metoxiquinaldina, en forma de su hidrato; punto

16 NOV



0306

de fusión 306^o C.

EJEMPLO 3.-

- Se calientan juntas en una vasija cerrada, a 130^o C durante 6 horas, 5 partes de 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-amino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-4-metilthioquinaldina, 10 partes de cloruro amónico y 250 partes de una solución de amoniaco en alcohol etílico, saturada por debajo de 5^o C. A continuación se enfría la vasija y se agita el contenido con 500 partes de agua y ácido clorhídrico, hasta el punto de neutralidad. Luego se enfría la mezcla y el residuo sólido se disuelve en 500 partes de agua; la solución se trata con carbón y se filtra, y el filtrado se le añade, a 70-80^o C., un exceso de solución acuosa de cloruro sódico al 30%. Se filtra a continuación mientras está todavía caliente, y se obtiene 1:1'-dimetacloruro de 4-amino-6-(2'-amino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-quinaaldina, punto de fusión 316-317^o C. (descomposición).

El material de partida empleado en el procedimiento de este Ejemplo, puede obtenerse como sigue:

145. Se calientan juntas durante 3 horas, sometidas a reflujo, y luego se filtran en caliente, 23,6 partes de 4-cloro-6-acetilaminoquinaaldina, 14 partes de la metilmercaptida sódica y 100 partes de alcohol etílico. El filtrado se evapora hasta la mitad de su volumen primitivo y luego se mezcla con 200 partes de agua y se filtra. El sólido se cristaliza en alcohol etílico y es 6-acetilamino-4-metilquinaaldina, punto de fusión 220-221^o C. Se calientan juntas a 90-95^o C. durante 20 minutos, se enfrían y se tratan con 500 partes de agua, 16,3 partes de esta substancia, 163 partes de nitrobenceno y 8,6 partes de sulfato dimetílico.



- Se separa la capa acuosa y se le añade una solución de 50 partes de ioduro sódico en 50 partes de agua. A continuación se filtra, y el sólido se lava con alcohol etílico y se cristaliza en agua. Se obtiene metaioduro de 6-acetilamino-4-metil-
160. thioquinaldina, punto de fusión 279° C., una parte del cual se hierve con 10 partes de ácido clorhídrico concentrado y 200 partes de agua, durante 1 hora. La mezcla se enfría y se filtra. El sólido se disuelve en 1000 partes de agua hirviendo, se añade ioduro sódico y la mezcla se filtra en
165. caliente. Se obtiene metaioduro de 6-amino-4-metil-thioquinaldina, punto de fusión 320° C. Se calientan juntas durante 90 minutos, una parte de esta substancia, 300 partes de agua y 4,5 partes de 1-metaioduro de 4-cloro-2-amino-6-metilpirimidina, y la mezcla se enfría y se filtra. El sólido
170. se lava con alcohol metílico y es 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-amino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-4-metil-thioquinaldina, punto de fusión 300-302° C. (descomposición).

EJEMPLO 4.-

- Se calientan juntas a 130-140° C., en una vasija
175. cerrada, durante 6 horas, 3,2 partes de 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-amino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-4-metoxiquinaldina (preparado como se describe en el Ejemplo 2), 3 partes de cloruro de metilamina, 8 partes de etanol y 10 partes de metilamina. La vasija se enfría a continuación y el
180. contenido se mezcla con 200 partes de agua y se neutraliza la mezcla con ácido clorhídrico. Luego se filtra y el sólido residual se disuelve en 300 partes de agua hirviendo. A la solución se le añaden 20 partes de ioduro sódico disueltas en 30 partes de agua. A continuación se filtra en
185. caliente. Se obtiene 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-amino-6'-

15 NOV



metilpirimidil-4'-amino)-quinaldina, punto de fusión 294-295º C. (descomposición).

EJEMPLO 5.-

- Se calientan en una vasija cerrada durante 6
190. horas a 140º C, 2 partes de 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-metilthio-6'-metilpirimidil-4'-amino)-4-metoxiquinaldina, 2 partes de cloruro amónico y 20 partes de una solución de amoniaco en etanol, saturada a -50º C. A continuación se enfria la vasija y el contenido se mezcla con 300 partes
195. de agua y la mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico. Luego se filtra y el sólido residual se disuelve en 100 partes de agua hirviendo. La solución se trata con carbón y se filtra. El filtrado se trata a 70-80º C. con solución acuosa de cloruro sódico al 30% y se filtra. El residuo
200. sólido está formado por: 1:1'-dimetacloruro de 4-amino-6-(2'-amino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-quinaldina, punto de fusión 316-317º C. (descomposición).

El material de partida empleado en el procedimiento del Ejemplo anterior, puede obtenerse como sigue:

205. Se mezclan y hierven juntas, sometidas a reflujo durante 1 hora, y luego se filtran, soluciones calientes de 4,4 partes de monohidrato de metacloruro-hidrocloruro de 6-amino-4-metoxiquinaldina en 100 partes de agua, y de 4,75 partes de 1-metaioduro de 4-cloro-2-metilthio-6-metilpirimidina en 45 partes de agua. El sólido se lava con agua y se disuelve en 200 partes de agua. A la solución se le añade una solución de 6 partes de ioduro sódico en 50 partes de agua caliente. La mezcla se enfria y se filtra, y el sólido se cristaliza en agua. Se obtiene monohidrato de
- 210.
215. 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-metilthio-6'-metilpirimidil-4'-



amino)-4-metoxiquinaldina, punto de fusión 213^o C.
(descomposición).

EJEMPLO 6.

- Se calientan juntas a 130-140^o C. durante 6 horas
220. en una vasija cerrada, 8,5 partes de 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-aminopirimidil-4'-amino)-4-etoxiquinolina, 9 partes de cloruro amónico y 120 partes de una solución preparada saturando alcohol etílico con amoniaco a 0^o C. La vasija se enfria y el contenido se agita con 500 partes de agua y se
225. añade ácido clorhídrico a la mezcla hasta que es justamente ácida. Luego se filtra y el sólido se disuelve en 300 partes de agua hirviendo, y a la solución se le añade una solución de 15 partes de ioduro sódico en 100 partes de agua. La mezcla se filtra en caliente, el filtrado se
230. enfria y se filtra, y se cristaliza en agua para dar monohidrato de 1:1'-dimetaioduro de 4-amino-6-(2'-aminopirimidil-4'-amino)-quinolina, punto de fusión 317-318^o C. (descomposición).

El material de partida empleado en el procedimiento de este Ejemplo, puede obtenerse como sigue:

- Una mezcla de 10,1 partes de 6-acetilamino-4-hidroxiquinolina anhidra, 75 partes de nitrobenceno y 50 partes de benceno, se agita y calienta a 165^o C., se enfria y se trata con 8,5 partes de sulfato dietílico.
240. La mezcla se agita a 145-155^o C. durante 4 horas, se enfria y se extrae o agota con 225 partes de agua y al extracto se le comunica un pH de 6, por adición de hidrato sódico. Luego se calienta a 70^o C. y se añaden 30 partes de una solución acuosa de hidrato sódico al 20%. La
245. mezcla se calienta durante 1 hora a 70^o C. se enfria y se



- filtra. Se obtiene 6-acetilamino-4-etoxiquinolina, punto de fusión 190-191° C. Luego se calienta a reflujo, con un exceso de una mezcla de partes iguales de agua y ácido clorhídrico concentrado, durante 1 hora. La mezcla se enfría,
250. se alcaliniza por adición de hidrato sódico acuoso y se filtra. 2,8 partes del producto, 6-amino-4-etoxiquinolina, punto de fusión 178-179° C. 1,95 partes de 4-cloro-2-aminopirimidina y 30 partes de ácido clorhídrico normal, se calientan juntas durante 1 hora y se alcalinizan por adición
255. de hidrato sódico acuoso. Se separa por filtración hidrato de 6-(2'-aminopirimidil-4'-amino)-4-etoxiquinolina y se cristaliza en una mezcla de partes iguales de alcohol metílico y agua; tiene un punto de fusión de 224-225° C. Este producto se deshidrata, y 2,8 partes del mismo se calientan a
260. 160° C. con 45 partes de nitrobenceno y 20 partes de benceno. La mezcla se enfría y se le añaden 2,8 partes de sulfato dimetílico. Luego se calienta durante 4 horas a 105-115° C. se enfría y se filtra. El sólido se lava con nitrobenceno y acetato etílico y se seca a 60° C. Luego se disuelve en
265. 120 partes de agua y a la solución se le añade una solución de 6 partes de ioduro sódico en 30 partes de agua. La mezcla se filtra y el sólido se cristaliza en agua. Se obtiene monohidrato de 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-amino-pirimidil-4'-amino)-4-etoxiquinolina, punto de fusión 324° C. (descomposición).
- 270.

EJEMPLO 7.-

- Se calientan juntas a 130-140° C. durante 6 horas en una vasija cerrada, 6 partes de 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-aminopirimidil-4'-amino)-4-etoxiquinaldina, 6 partes
275. de cloruro amónico y 80 partes de una solución obtenida



- saturando alcohol etílico con amoniaco a 0° C. La vasija se enfria, y el contenido se añade a 350 partes de agua y la mezcla se hace justamente ácida con ácido clorhídrico. Luego se filtra y el sólido se lava con agua y se disuelve en
280. 300 partes de agua hirviendo. A la solución se le añade una solución de 10 partes de ioduro sódico en 50 partes de agua, y luego se filtra, en caliente, se enfría y se filtra. El sólido se cristaliza en agua y se obtiene monohidrato de 1:1'-dimetaioduro de 4-amino-6-(2'-aminopirimidil-
285. 4'-amino)-quinaidina , punto de fusión 300-301° C. (descomposición).
- El material de partida empleado en el procedimiento de este Ejemplo, puede obtenerse como sigue:
- Una mezcla de 4,3 partes de 6 acetilamino-4-
290. hidroxiquinaidina, 30 partes de nitrobenzeno y 10 partes de benzeno, se calienta a 165° C. se enfría y se le añaden 3,4 partes de sulfato dietílico. Luego se agita y se calienta a 145-155° C. durante 4 horas, se enfría y se extrae con 90 partes de agua. Al extracto se le comunica un pH = 6 por
295. adición al mismo de hidrato sódico, y se calienta a 65-70° C. A continuación se añaden 5 partes de una solución de hidrato sódico al 20% y la mezcla se mantiene durante 15 minutos a 65-70° C. Luego se enfría y se filtra y el sólido se cristaliza en alcohol etílico acuoso. Se obtiene
300. 6-acetilamino-4-etoxiquinaidina, punto de fusión 218° C. Esta se calienta, sometida a reflujo, con un exceso de una mezcla de partes iguales de agua y ácido clorhídrico concentrado, durante 1 hora, y así se obtiene 6-amino-4-etoxiquinaidina, punto de fusión 144-145° C. Una mezcla
305. de 1 parte de esta 6-amino-4-etoxiquinaidina, 0,65 parte



- de 4-cloro-2-aminopirimidina y 10 partes de ácido clorhídrico normal, se hierve durante 1 hora, se enfría y se alcaliniza por adición de hidrato sódico acuoso. Por filtración se separa monohidrato de 6-(2'-aminopirimidil-4'-amino)-
310. 4-etoxiquinaldina y se cristaliza en alcohol metílico acuoso. Tiene un punto de fusión de 217-219° C. Se deshidratan 1,9 partes de este producto, con 30 partes de nitrobenceno y 20 partes de benceno, a 60° C. y se añaden 1,8 partes de sulfato dimetílico a la mezcla enfriada, que luego se
315. agita y calienta a 105-115° C. durante 4 horas, se enfría y se filtra. El sólido se lava con nitrobenceno y acetato etílico y se seca. Luego se disuelve en 200 partes de agua caliente y a la solución se le añade una solución caliente de 4 partes de ioduro sódico en 10 partes de agua. A continua-
320. ción se filtra la solución y se enfría el filtrado, y se separa por filtración dihidrato de 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-aminopirimidil-4'-amino)-4-etoxiquinaldina que se cristaliza en agua. Tiene un punto de fusión de 342° C. (descomposición).
325. EJEMPLO 8.-
- Se calientan juntas a 150° C. durante 6 horas, en una vasija cerrada, 10 partes de 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-metilamino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-4-fenoxiquinaldina, 10 partes de cloruro amonico y 100 partes de una
330. solución preparada saturando alcohol etílico con amoniaco a 0° C. que luego se enfrían y se mezcla con 600 partes de agua. La mezcla se convierte en ácida por adición de ácido clorhídrico, y se filtra. El sólido se disuelve en 400 partes de agua hirviendo, y se añade una solución de
335. 15 partes de ioduro sódico en 50 partes de agua.

- 13-90306^{5/16}



La mezcla se filtra en caliente, y el filtrado se enfría y se filtra. El sólido se cristaliza en agua para dar dihidrato de 1:1'-dimetaioduro de 4-amino-6-(2'-metilamino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-quinaidina, punto de fusión 340. 303-305° C. (descomposición).

El material de partida empleado en este Ejemplo puede obtenerse como sigue:

345. Durante 3 horas se calienta a 180-190° C. en una corriente de nitrógeno, una mezcla de 23,4 partes de 4-cloro-6-acetilaminoquinaidina, 11,6 partes de fenóxido sódico y 115 partes de fenol. Luego se enfría y se añade esta mezcla a una solución de 80 partes de hidrato sódico en 1400 partes de agua. La mezcla se filtra, el sólido se lava con hidrato sódico acuoso diluido y luego con agua y después se disuelve en alcohol metílico acuoso caliente. La mezcla se enfría y se filtra. Se obtiene hidrato de 6-acetilamino-4-fenoxiquinaidina. Se deshidratan 19,6 partes de esta substancia y se calientan a 90-95° C., durante dos horas, con 200 partes de nitrobenzono y 10,1 partes de sulfato dimetílico.

350. La mezcla se enfría y se filtra luego, y el sólido se hierve durante 30 minutos con 150 partes de una mezcla de partes iguales de agua y de ácido clorhídrico concentrado, se filtra en caliente, se enfría y se filtra de nuevo. El producto sólido es metacloruro hidrocioruro de 6-amino-4-fenoxiquinaidina, que se cristaliza en una mezcla de partes iguales de agua y ácido clorhídrico concentrado. Tiene un punto de fusión de 270° C. (descomposición). Una solución de 2,9 partes de este metacloruro hidrocioruro de 6-amino-4-fenoxiquinaidina en 100 partes de agua caliente, se mezcla con una solución de 2,55 partes de 1-metaioduro de 4-cloro-

355. La mezcla se enfría y se filtra luego, y el sólido se hierve durante 30 minutos con 150 partes de una mezcla de partes iguales de agua y de ácido clorhídrico concentrado, se filtra en caliente, se enfría y se filtra de nuevo. El producto sólido es metacloruro hidrocioruro de 6-amino-4-fenoxiquinaidina, que se cristaliza en una mezcla de partes iguales de agua y ácido clorhídrico concentrado. Tiene un punto de fusión de 270° C. (descomposición). Una solución de 2,9 partes de este metacloruro hidrocioruro de 6-amino-4-fenoxiquinaidina en 100 partes de agua caliente, se mezcla con una solución de 2,55 partes de 1-metaioduro de 4-cloro-

360. La mezcla se enfría y se filtra luego, y el sólido se hierve durante 30 minutos con 150 partes de una mezcla de partes iguales de agua y de ácido clorhídrico concentrado, se filtra en caliente, se enfría y se filtra de nuevo. El producto sólido es metacloruro hidrocioruro de 6-amino-4-fenoxiquinaidina, que se cristaliza en una mezcla de partes iguales de agua y ácido clorhídrico concentrado. Tiene un punto de fusión de 270° C. (descomposición). Una solución de 2,9 partes de este metacloruro hidrocioruro de 6-amino-4-fenoxiquinaidina en 100 partes de agua caliente, se mezcla con una solución de 2,55 partes de 1-metaioduro de 4-cloro-

365. La mezcla se enfría y se filtra luego, y el sólido se hierve durante 30 minutos con 150 partes de una mezcla de partes iguales de agua y de ácido clorhídrico concentrado, se filtra en caliente, se enfría y se filtra de nuevo. El producto sólido es metacloruro hidrocioruro de 6-amino-4-fenoxiquinaidina, que se cristaliza en una mezcla de partes iguales de agua y ácido clorhídrico concentrado. Tiene un punto de fusión de 270° C. (descomposición). Una solución de 2,9 partes de este metacloruro hidrocioruro de 6-amino-4-fenoxiquinaidina en 100 partes de agua caliente, se mezcla con una solución de 2,55 partes de 1-metaioduro de 4-cloro-

190306

- 14 -



- 2-metilamino-6-metilpirimidina en 25 partes de agua caliente, y la mezcla se hierve durante 75 minutos, sometida a reflujo. Luego se enfría y se filtra. El sólido se lava con agua fría y luego se disuelve en 150 partes de agua caliente y a esta solución se le añade una solución de 6,5 partes de ioduro sódico en 50 partes de agua. La mezcla se filtra, y el producto sólido se cristaliza en agua para dar dihidrato de 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-metilamino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-4-fenoxiquinaldina, punto de fusión 268-269° C. (descomposición).
- 370.
- 375.

EJEMPLO 9.-

- Se calientan juntas a 130-140° C. durante 6 horas, en vasija cerrada, 1,8 partes de 1:1'-dimetaioduro de 4-metoxi-6-(2'-metilthio-6'-metilpirimidil-4'-amino)-quinaldina, 12 partes de etilamina y 12 partes de alcohol etílico. Esta mezcla se enfría y se vierte en 120 partes de agua, y se añade ácido clorhídrico hasta que la mezcla es justamente ácida. Luego se filtra y el sólido se lava con agua y se disuelve en 120 partes de agua hirviendo, y a la solución se le añade una solución de 2,5 partes de ioduro sódico en 10 partes de agua. La mezcla se filtra y el filtrado se enfría y se filtra y el sólido se cristaliza en agua para dar monohidrato de 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-etilamino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-4-etilaminoquinaldina, punto de fusión 319° C. (descomposición).
- 380.
- 385.
- 390.

EJEMPLO 10.-

- Se calientan juntas a 130-140° C. durante 6 horas en una vasija cerrada, 1,35 partes de 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-amino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-4-bencilthioquinaldina, 1,35 partes de cloruro amónico y 13,5 partes de una
- 395.

- 15 - 190306



con amoniaco

- solución preparada saturando alcohol etílico/a 0º C. La mezcla se enfría a continuación y se vierte en 60 partes de agua, y se añade ácido clorhídrico a la mezcla hasta hacerla justamente ácida. Luego se filtra, el sólido se lava con agua y
400. se disuelve en 37,5 partes de agua hirviendo y a la mezcla se le añade una solución de 2,25 partes de ioduro sódico en 7,5 partes de agua. La mezcla se filtra en caliente, se enfría y se filtra de nuevo. El sólido se cristaliza en agua para dar dihidrato de 1:1'-dimetaioduro de 4-amino-6-(2'-amino-
405. 6'-metilpirimidil-4'-amino)-quinaaldina, punto de fusión 314-315º C.

El material de partida usado en este Ejemplo puede obtenerse como sigue:

- Se añaden 6,2 partes de mercaptan bencílico a
410. 25 partes de alcohol etílico en las que se ha disuelto 1,15 partes de sodio. A esta solución se le añaden 7,05 partes de 4-cloro-6-acetilaminoquinaaldina y la mezcla se agita y hierve, sometida a reflujo, durante 3-1/2 horas y luego se filtra en caliente. El filtrado se enfría y se filtra de
415. nuevo, y el sólido es 6-acetilamino-4-bencilthioquinaaldina, que se cristaliza en alcohol metílico y tiene un punto de fusión de 213º C. Se calientan juntas a 90-95º C. durante dos horas 19,2 partes de esta 6-acetilamino-4-bencilthioquinaaldina, 9,45 partes de sulfato dimetílico y 200 partes de
420. nitrobenceno. La mezcla se enfría a continuación y se filtra, y el sólido se lava con nitrobenceno y después con acetato etílico. Luego se hierve durante 1 hora con una mezcla de 600 partes de agua y 120 partes de ácido clorhídrico concentrado, se enfría y se filtra. El sólido se cristaliza
425. en agua y se obtiene dihidrato de metacloruro de 6-acetilamino-



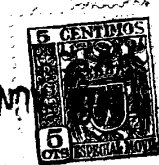
- 4-bencilthioquinaldina, punto de fusión 227-229° C. Se mezclan soluciones calientes de 7,5 partes de este metacloruro de 6-acetilamino-4-bencilthioquinaldina en 1100 partes de agua, y de 6,4 partes de 1-metaioduro de 4-cloro-2-amino-6-metilpirimidina en 70 partes de agua, y 22,5 partes de ácido clorhídrico normal, y la mezcla se hierve durante una hora sometida a reflujó. Luego se enfría y se filtra y el sólido se lava con acetona y se disuelve en 600 partes de agua caliente.
430. Se añade a esta solución una solución caliente de 20 partes de ioduro sódico en 60 partes de agua, luego se enfría y se filtra y el sólido se cristaliza en agua. Se obtiene dihidrato de 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-amino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-4-bencilthioquinaldina, punto de fusión 232° C. (descomposición).
435. EJEMPLO 11.-
440. Se calientan a 130-140° C. durante 6 horas, en una vasija cerrada, 1,15 partes de 1:3'-dimetaioduro de 6-(2'-amino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-4-metoxiquinaldina anhidro, 1,15 partes de cloruro amónico y 12 partes de una solución preparada saturando alcohol etílico con amoniaco a 0° C. La mezcla se enfría y se vierte en 40 partes de agua y a esta mezcla se le añade ácido clorhídrico hasta hacerla justamente ácida. Luego se filtra y al filtrado se le añade, primero, una solución de 4 partes de ioduro sódico en 5 partes de agua, y, luego, carbonato sódico acuoso hasta alcalinizar para el Amarillo Brillante. Luego se filtra y el sólido se cristaliza en agua para dar 1-metaioduro de 4-amino-6-(2'-amino-3':6'-dimetildihidropirimidil-4'-amino)-quinaldina, punto de fusión 316° C. (descomposición). Esta substancia puede recristalizarse en una solución al 4% de ioduro sódico en agua que contenga
- 445.
- 450.
- 455.



ácido clorhídrico suficiente para dar un pH de 3, y se obtiene 1:3'-dimetaioduro de 4-amino-6-(2'-amino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-quinaldina, punto de fusión 290° C. (descomposición).

Se calientan a 90-95° C. durante 90 minutos, 46

460. partes de 6-acetilamino-4-metoxiquinaldina con 31,5 partes de sulfato dimetílico y 350 partes de nitrobenceno. La mezcla se enfría y se filtra y el sólido se lava con nitrobenceno y luego con acetato etílico. A continuación se hierve durante 30 minutos, sometida a reflujo, con una mezcla con 150 partes
465. de agua y 300 partes de ácido clorhídrico concentrado, y luego se filtra. Al filtrado se le añaden 1600 partes de acetona y se separa por filtración mono-hidrato de metacloruro hidrocioruro de 6-amino-4-metoxiquinaldina que se cristaliza en una mezcla de acetona y ácido clorhídrico 2 N. Tiene un
470. punto de fusión de 280-281° C. (descomposición). Este producto se convierte en el metacloruro, punto de fusión 231° C. (descomposición), disolviéndolo en agua y añadiendo a la solución un exceso de hidrato sódico seguido por cloruro sódico. Se cristaliza en alcohol metílico. Se hierve durante 15 minu-
475. tos sometida a reflujo, una mezcla de 2,4 partes de metacloruro de 6-amino-4-metoxiquinaldina, 1,9 partes de 3-metaioduro de 4-iodo-2-amino-6-metilpirimidina y 20 partes de agua, que luego se enfría y se filtra. Al filtrado se le añade una solución de 3 partes de ioduro sódico en 50 partes de agua. Luego se
480. filtra y el sólido se cristaliza en ioduro sódico acuoso diluido, en presencia de un poco de ácido clorhídrico, y se obtiene 1:3'-dimetaioduro de 6-(2'-amino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-4-metoxiquinaldina, punto de fusión 246° C. (descomposición).
485. EJEMPLO 12.- Se calienta a 130-140° C. durante 6 horas,



490. en una vasija cerrada, una mezcla de 0,92 partes de 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-metilthio-6'-metilpirimidil-4'-amino)-4-metoxiquinaldina, 6 partes de etilamina y 8 partes de tolueno que luego se enfria y se filtra. El sólido se lava con acetato etílico, se seca y se disuelve en 65 partes de agua hirviendo que contengan ácido clorhídrico suficiente para dar un pH de 4. A la solución se le añade una solución de 1,5 partes de ioduro sódico en 5 partes de agua y la mezcla se filtra en caliente. El filtrado se enfría y se filtra y el sólido se cristaliza en agua. Se obtiene monohidrato de 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-etilamino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-4-etilaminoquinaldina, punto de fusión 317° C. (descomposición).
- 495.

EJEMPLO 13.-

500. Se calienta a 130-140° C. durante 6 horas en una vasija cerrada , una mezcla de 0,92 partes de 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-metilthio-6'-metilpirimidil-4'-amino)-4-metoxiquinaldina , 6 partes de etilamina y 8 partes de anisol, que luego se enfría y se filtra, y el sólido se lava con acetato etílico en 65 partes de agua hirviendo que contengan ácido clorhídrico suficiente para dar un pH de 4. A continuación se añade una solución de 1,5 partes de ioduro sódico en 5 partes de agua y la mezcla se hierve y se filtra en caliente. El filtrado se enfría y se separa por filtración 1:1'-dimetaioduro de 6-(2'-etilamino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-4-etilaminoquinaldina, que se cristaliza en agua. Tiene un punto de fusión de 318° C. (descomposición).
- 505
- 510.

N O T A

- 515 Describa suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica , debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son

90306⁵



susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. Tambien se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Inglaterra con fecha 5 de noviembre de 1948, nº 28777/48 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de Invención por 20 años en España: " PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DE QUINOLINA" ; caracterizándose por lo siguiente:

520.

525.

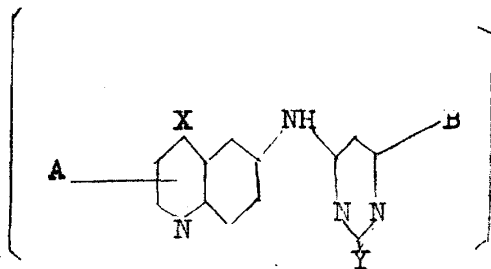
1º.- Procedimiento para la fabricación de derivados de quinolina, caracterizándose por obtenerse especialmente sales bicuaternarias de pirimidilaminoquilolinas, de la fórmula PqNHQq, en la que P representa un núcleo pirimidínico 2-amino- o 2-alcoholamino inferior sustituido, unido al grupo de enlace -NH- en la posición 4 y que puede estar además sustituido en la posición 6 por un grupo alcoholo inferior, Q representa un núcleo quinolinico sustituido en la posición 4 por un grupo amino o alcoholamino inferior y que puede estar además sustituido por un grupo alcoholo inferior, o varios, y que contiene el grupo de enlace -NH- en la posición 6 y los

530.

535.

símbolos q indican que los núcleos anteriores P y Q respectivamente ,están presentes en la forma de sus sales cuaternarias que comprende el someter a la acción de amoniaco o de una alcoholamina inferior un compuesto de la fórmula

540.



qq

- 20 - 190306
15 FEB.



en la que los símbolos qq indican que el compuesto es una sal bicuaternaria que contiene un grupo cuaternario en el núcleo quinolínico y el otro en el núcleo pirimidínico, y X e Y representan grupos amino o alcoholamino inferiores, o los grupos -SR o -OR, en los que R representa un radical hidrocarburado, a condición de que de X e Y, uno por lo menos sea -SR o -OR y A representa hidrógeno o un grupo alcoholílico inferior y B representa hidrógeno o un grupo alcoholílico inferior.

550. 2º.= Procedimiento para la fabricación de derivados de quinolina, caracterizado por la obtención de sales bicuaternarias de pirimidilaminoquinolina, por el procedimiento especificado en la reivindicación 1ª, o que químicamente sea equivalente al mismo.

555. 3º.= Procedimiento para la fabricación de derivados de quinolina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 5 de noviembre de 1949.

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

Por Poder de J. GOMEZ ACEBO

