

259951

28.02



~~260161~~

PATENTE DE INVENCION

=====  
CASE 368.

## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de preparación de nuevos compuestos  
"diazaminos".

=====  
*Solicitante:* MAY & BAKER, LIMITED, entidad inglesa, domiciliada  
en DAGENHAM, Essex, Inglaterra.

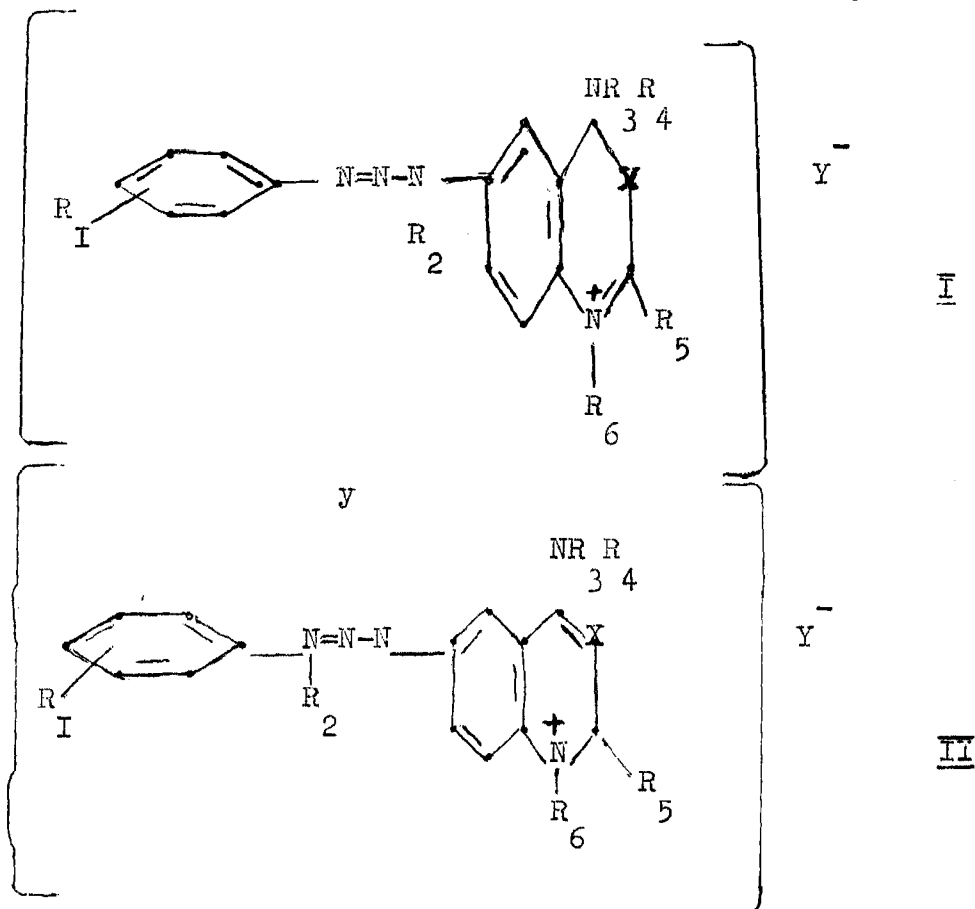
=====  
Este invento se refiere a una nueva serie de diazamina-compuestos, utilizables entre otras aplicaciones, para el tratamiento de la "babesiasa" y a la preparación de estos compuestos y de sus sales.

5 Los productos a que este invento se refiere, responden a una de las fórmulas generales X y IX:

259956



- 2 -

~~260161~~

en las que  $R_1$  representa un radical amidino en posición meta o para;  $R_2, R_3, R_4$ , idéntico o distintos, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior;  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo inferior o arilo;  $R_6$  representa un radical alcoholo inferior;  $X$ , un radical  $=CH-$  ó  $=N-$ , é  $Y$  un anión, tal como el ión cloruro o bromuro.

La expresión "alcoholo inferior" se aplica en esta memoria a los radicales alcoholos que contienen, como máximo, 6 átomos de carbono.

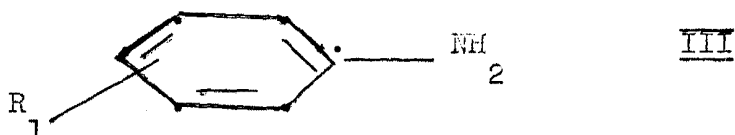
Debe observarse que, cuando el símbolo  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, los compuestos de las fórmulas I y II, pueden existir en dos formas tautómeras, pudiendo ser el radical central  $-NH-N=N+$ , ó  $-N=N-NH-$ .

259951

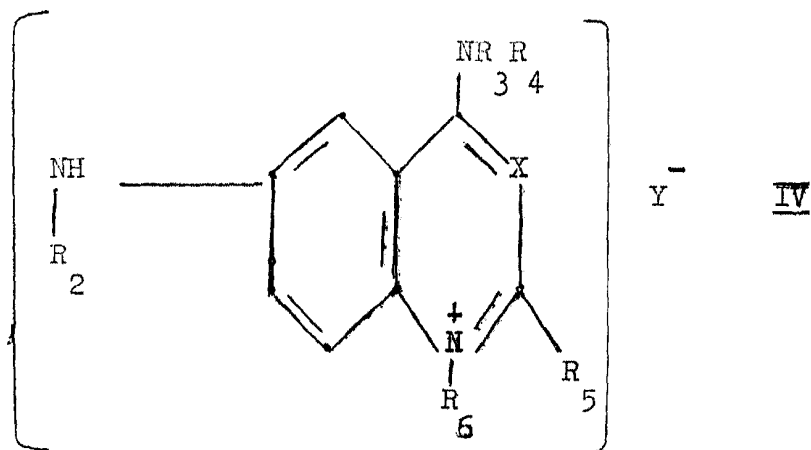
- 3 -

~~260161~~

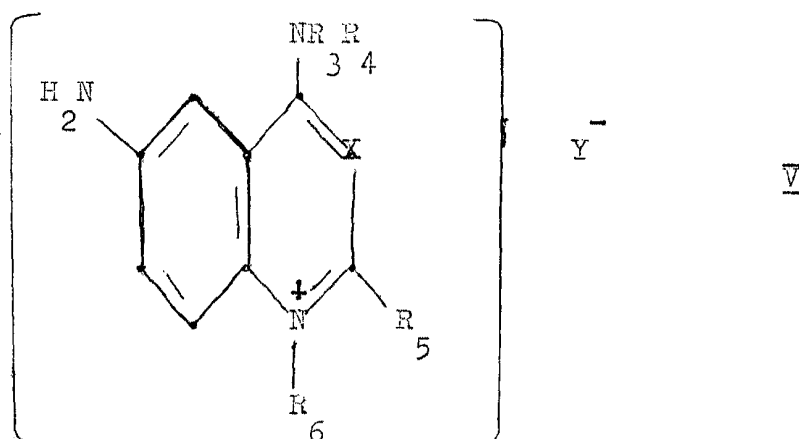
De acuerdo con este invento, los compuestos de la fórmula I ó II pueden prepararse, respectivamente, por acoplamiento de un diazo-derivado de una amina de fórmula general III



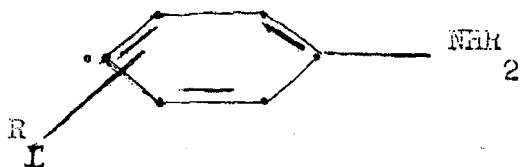
5 en un compuesto de fórmula general IV



o por acoplamiento de un diazo-derivado de una amina de fórmula general V



en un compuesto de fórmula general VI:



VI

(definiendose los diferentes símbolos como anteriormente).

Los compuestos a que este invento se refiere, son activos contra la "babosiasa". Así, el clorhidrato del cloruro de amino-4 (m-amidinofenildiazoamino)-6

- 5. dimetil-1,2 quinazolinio y su homólogo metilamino-4, son activos contra el B.rodhaini del ratón y el B. canis del perro. Las sales del amino-4 (m-amidinofenildiazoamino)-6 metil-1 quinazolinio y del amino-4-(p-amidinofenildiazoamino)-6 dimetil-1,2 quinazolinio, acusan también
- 10. actividad contra estos dos organismos. En la serie de la quinoleína, el cloruro de amino-4 (p-aminodifonildiazoamino)-6- dimetil-1,2 quinoleinio y su isomero m-amidino, así como el clorhidrato del cloruro de amino-4 (m-amidinofenildiazoamino)-6-metil-1 fenil-2 quinoleinio, son tam-
- 15. bién útiles contra el B.rodhaini del ratón y B.canis del perro joven. Debe tenerse presente que este invento se refiere a los nuevos compuestos descritos como productos industriales nuevos, pero que estos, en cuanto a composiciones farmacéuticas o remedios, no forman parte del invento.

- 20. Para su empleo en terapéutica, los compuestos de las fórmulas I y II pueden emplearse en forma de sus sales de adición con los ácidos, debiendo tenerse presente que solamente se utilizan en la práctica aquellos cuyos aniones son relativamente inofensivos para el organismo animal, a las dosis terapéuticas, con objeto de
- 25.

2599528 JUN

~~260101~~



que las propiedades farmacológicas del componente principal no se perturbaren por efectos secundarios debidos, a estos aniones; en otros términos, solo se consideran las sales no-tóxicas. Como sales de adición utilizables, pueden citarse los halohidratos (por ejemplo los clorhidratos), cloro-3 teofilinatos, fosfatos, nitratos, sulfatos, maleatos, fumaratos, citratos, tartratos, metano-sulfonatos etanodisulfonatos. Pueden prepararse por cualquier procedimiento en la actualidad conocido, por ejemplo:

1 - Por derrame de una solución de clorhidrato del cloruro en un disolvente conveniente, a través de una columna cambiadora de iones cargada del ión deseado, y por aislamiento de la sal obtenida, después de la evaporación parcial o total del disolvente, o

2 - Por tratamiento de una solución acuosa de clorhidrato del cloruro con una solución acuosa de una cantidad equivalente de la sal de sodio de un ácido atóxico, y aislamiento, por filtración, de la sal resultante. A continuación puede purificarse esta sal por cristalización o por cualquier método de aplicación corriente.

Los ejemplos siguientes aclaran este invento sin limitarlo en modo alguno.

EJEMPLO 1- Se dinitran, a 0-10°, 9 g. de monoclorhidrato de p-aminobenzamida (disueltos en 12,75 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 45 ml. de agua). Por medio de 3,6 g. nitrito de sodio (disueltos en 15 ml. de

- 6 - 2599528 JU



~~260101~~

de agua).

Se añaden 12,75 g. de cloruro de diamino-4,6 dimetil-1,2 quinoleinio (disueltos en 57 ml. de ácido clorhídrico normal), a la solución agitada del diazo (después de la eliminación del ácido nitroso en exceso, por adición de ácido sulfúrico) y luego se agregan rápidamente, 63 ml. de solución acuosa saturada de acetato de sodio. Se añaden 150 ml. de agua helada y se agita a 3-15° durante 3 horas. Se añaden 45 g. de cloruro de sodio y luego se calienta la goma que se ha separado, al baño de vapor, durante 15 minutos en 150 ml. de salmuera saturada. Se obtiene un sólido granular que, por filtración y recristalización en metanol acuoso, proporciona el clorhidrato monohidratado del cloruro de amino-4 (p- amidino-fenildiazoamino) -6 dimetil -1,2 quinoleino, en forma de agujas rojas que funden a 294° (con descomposición).

La diamino-4,6 dimetil-1,2 quinoleina de partida, se describe, por ejemplo, en la patente inglesa nº 634.818 solicitada el 22 de agosto de 1947.

Se preparan análogamente:

- 2 - El clorhidrato dihidratado del cloruro de amino-4 (m-amidinofenildiazoamino)-6 dimetil-1,2 quinoleinio, en forma de agujas rojas que funden a 249° (descomposición), partiendo del monoclorhidrato de m-aminobenzamidina y del cloruro de diamino-4,6 dimetil-1,2 quinoleinio;
- 3 - El clorhidrato pentahidratado del cloruro de amino-4 (p-amidinofenildiazoamino)-6 dimetil -1,2 quinazolinio, en forma de agujas

259951

~~200161~~



rojas que funde a 257 -260° (descomposición),  
partiendo del monodlorhidrato de p-aminobenzami-  
dina y del cloruro de diamina-4,6 dimetil-1,2  
quinazolinio;

- 5 4- El clorhidrato hidratado del cloruro de ami-  
no-4 (m-aminodifenildiazoamino)-6 dimetil-  
1,2 quinazolinio, en forma de agujas color na-  
ranja que funden a 241° (descomposición), parten-  
do del monoclorhidrato de m-amino benzamidina  
10 y del cloruro de diamino-4,6 dimetil-1,2 qui-  
nazolinio.
- 15 5- El clorhidrato hidratado del cloruro de metil-  
amino-4 (m-amidinofenildiazoamino)-6 dimetil-  
1,2 quinazolinio, bajo forma de prismas amari-  
llos que funden a 243-244° (descomposición),  
partiendo de monoclorhidrato de m-amino-benza-  
midina y del cloruro de metilamino-4 amino-6  
dimetil-1,2 quinazolinio.
- 20 6- El clorhidrato hidratado del cloruro de amino-4  
(m-amidinofenildiazoamino)-6 metil-1 quinazoli-  
nium en forma de cristales color naranja que  
funden a 245° (descomposición), partiendo del  
monoclorhidrato de m-aminobenzamidina y del clo-  
ruro de diamino-4,6 metil-1 quinazolinio;
- 25 7- El clorhidrato dihidratado del cloruro del ami-  
no-4 (m-amidinofenildiazoamino)-6 metil-1 fe-  
nil-2 quinoleinio, en forma de prismas color  
naranja que funden a 265° (descomposición),  
partiendo del monoclorhidrato de m-amino ben-  
30 zamidina y del clorhidrato del cloruro de dia-

259951

~~260161~~



mino-4,6 metil-1 fenil-2 quinoleinio (des-  
drito por ejemplo en la Patente británica  
nº 794.043 presentada el 3 de junio de 1955).

los demás productos de partida, pueden prepararse

5 como sigue:

A - Cloruro de diemino-4,6 dimetil-1,2 quinazolinio (ejem-  
plos 3 y 4).

a - Mercapto-4 metil-2 nitro-6 quinazolina.

10 En 2 litros de xileno anhidro, se ponen en suspensión  
103 g. de hidroxil-4 metil-2 nitro-6 quinazolina, fina-  
mente pulverizada (preparada de acuerdo con BOGERT & COOK,  
J. Amer Chem. Soc. 1.906, 28,888) y se añaden 113 g. de pen-  
tasulfuro de fósforo. Se calienta a reflujo la suspensión  
15 agitada, durante 4 horas, se enfría a 15º y se realiza la  
extracción empleando 330 ml. de agua alcalinizada por 70  
g. de hidróxido sódico. Se separa la capa acuosa, se la  
acidifica con ácido acético 2 N, se filtra el precipita-  
do, se le lava con agua y se le seca a 90º. Se obtiene  
20 100 g. de mercapto -4 metil-2 nitro-6 quinazolina en  
forma de un sólido rojo que funde a 245 - 249º ( con des-  
composición), que puede emplearse en su estado natural  
para la fase siguiente de la preparación. Después de  
recristalización en benceno, se presenta en forma de pris-  
mas rojos que funden a 253 - 255º (con descomposición).

25 b - Metiltio-4 metil-2 nitro-6 quinazolina.

Se trata, por 50 ml. de sulfato de dimetilo,  
una solución de 100 g. de mercapto-4 metil-2 nitro -6  
quinazolina en 2 litros de sosa N/2. Después de agitar  
durante 3 horas se filtra el precipitado se le lava con  
30 sosa N/ 10 y se seca a 90º. Por cristalización en el e-



tanol, se obtienen 66 g. de metiltio-4 metil -2 nitro-6 quinazolina, en forma de agujas color de rosa que funden a 176 - 179°.

c - Amino-4 metil-2 nitro-6 quinazolina.

5 Se calientan a 190°, durante 30 minutos, 56 g. de metiltio-4 metil-2 nitro-6 quinazolina y 336 g. de acetato de amonio. Después de enfriamiento, se añade 1 litro de agua helada, se filtran el sólido, se lava con agua, con sosa 2N, con agua y se seca en gel de sílice.  
10 Se obtienen 44 g. de amino-4 metil-2 nitro-6 quinazolina en forma de un sólido granular amarillo que funde a 325 - 330° susceptible de utilizarse tal como se obtiene para la etapa siguiente de la preparación.

15 Después de recristalización en el metanol, se separa en agujas amarillas que funden a 331 - 333°.

d - p-Tolueno-sulfonato de amino-4 dimetil-1,2. nitro-6 quinazolinio.

20 Durante 1 hora se mantiene en fusión, a 145°, y una mezcla íntima de 20 g. de amino-4 metil-2 nitro-6 quinazolina y 24 g. de p-tolueno-sulfonato de metilo. Después de enfriamiento se machaca el producto bruto con acetona, se filtra y se recristaliza el residuo en 600 ml. de agua. Se obtienen 24 g. de p-tolueno-sulfonato de amino-4 dimetil-1,2 nitro-6 quinazolinio en forma de plaquitas amarillas que funden a 297° (con descomposición).  
25

30 Se obtiene la base por adición de una solución acuosa caliente de la sal a una mezcla de hielo y de amoniaco concentrado. El tratamiento de la base por el ácido clorhídrico 2N proporciona el cloruro de amino -4 di-



~~200164~~

metil-1,2 nitro-6 quinazolinio, en forma de agujas blancas, que funden a 257 - 260° (con descomposición).

e - Cloruro de diamino-4,6 dimetil-1,2 quinazolinio.

5 Se reducen catalíticamente 46 g. de cloruro de amino-4 dimetil-1,2 nitro-6 quinazolinio, en 930 ml. de agua, bajo una ligera sobrepresión, en presencia de 4,6 g. de óxido de platino. La reducción se realiza en 3 horas. Se filtra, se añade al filtrado cloruro de sodio, se aísla el precipitado y se le recristaliza en agua. Se obtiene el cloruro de diamino - 4,6 dimetil -1,2  
10 quinazolinio, en forma de agujas amarillas que funden a 319 - 320° (con descomposición).

B - Cloruro de metilamino-4 amino-6 dimetil-1,2 quinazolinio (Ejemplo 5).

15 Se inyecta monometilamina en una solución de 25 g. de metiltio -4 metil-2 nitro-6 quinazolina, disueltas en 150 ml. de dimetil-formamida, a 140° durante 2 horas. Se enfría la solución roja, se diluye con agua y se aísla el precipitado. La metilamino-4 metil-2 nitro-6 quinazolina, cristaliza en etanol en forma de agujas amarillas que funden a 226-227°.

20 Por fusión con el p-tolueno-sulfonato de metilo, se obtiene el metil-p-tolueno-sulfonato de metilamino-4 nitro-6 dimetil-1,2 quinazolinio que funde a 289-290° (con descomposición). La reducción catalítica del  
25 cloruro correspondiente en presencia de óxido de platino, proporciona el cloruro de metilamino-4 amino-6 dimetil-1,2 quinazolinio, que funde de 313 - 315° (con descomposición).

30 C - El cloruro de diamino-4,6 metil-1 quinazolinio,



~~260101~~

que funde a 344 - 346° (con descomposición, producto de  
partida del ejemplo 6, puede prepararse partiendo de  
la amino-4 nitro-6 quinazolina (descrita por Morley &  
Simpson J. Chem Soc. 1.948, 350) de acuerdo con un  
5 procedimiento parecido al descrito para el cloruro de  
diamino-4,6 dimetil-1,2 quinazolinio.

(El ioduro correspondiente se describe en la pa-  
tente británica nº 696.692 solicitada el 6 de Diciembre  
de 1950).

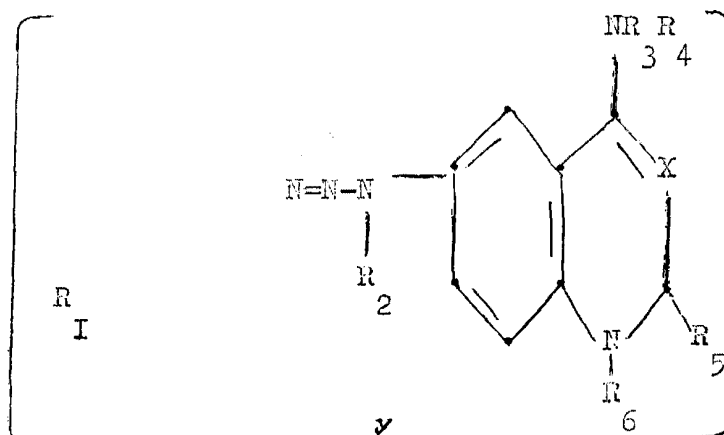
10

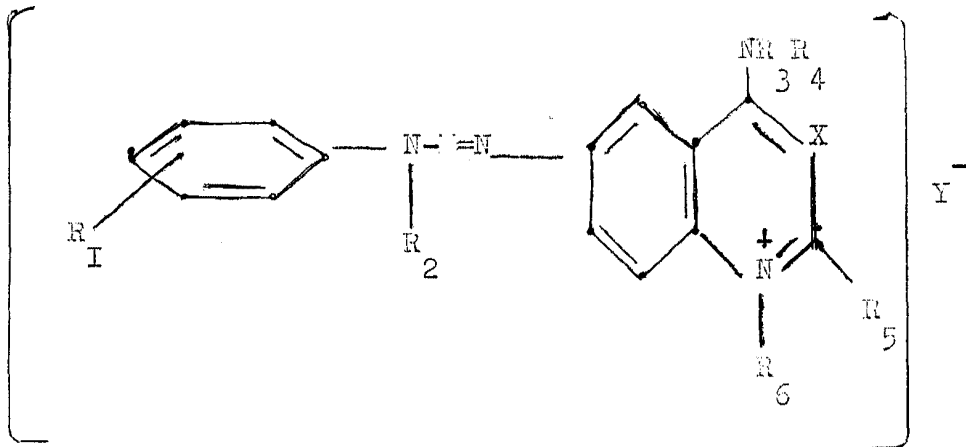
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del in-  
vento, así como la manera de realizarlo en la práctica,  
debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente  
indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle,  
15 en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo  
lo que constituye la esencia del referido invento y por  
lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en  
España: "Procedimiento de preparación de nuevos compues-  
tos diazoaminos"; caracterizándose por lo siguiente:

20

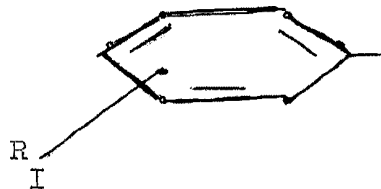
1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos com-  
puestos diazoaminos, de la fórmula general



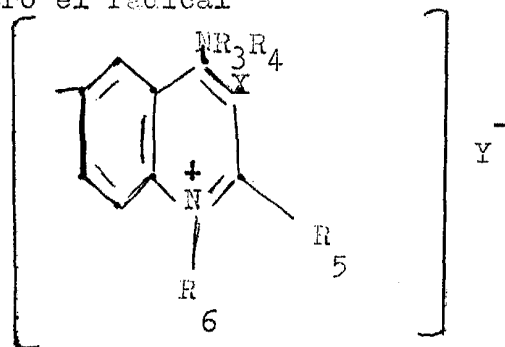


y de sus sales de adición, caracterizado porque en dichas fórmulas R<sub>1</sub> es un radical amidino, en meta o para; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior; R<sub>5</sub> es un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior o arilo; R<sub>6</sub> es un radical alcohilo inferior, X es el radical = CH- ó =N- ó Y es un anión.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque los productos citados se obtienen por reacción del diazo de una amina de fórmula A-NH<sub>2</sub> sobre una amina de fórmula B-NH-R<sub>2</sub>, en las que uno de los símbolos A y B representa el radical



y el otro el radical



28 JUL  
259951



~~260161~~

teniendo los demás símbolos los significados antes indicados.

5

3ª.- Proceso de preparación de nuevos compuestos diazoaminos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 JUL 1960

MAY & BAKER LIMITED.

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO  
P. O.