

P.- 21.233

Nº 53675

U.S. Serial 34877 &

U.S. Serial 94710

Case 159 A



268009

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 6 de Junio de 1961, con el Nº 268.009

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

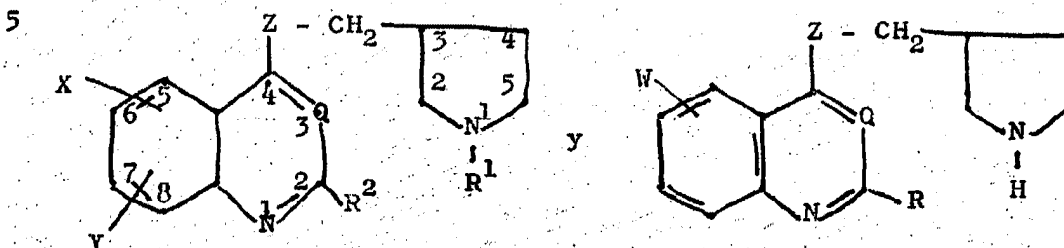
a nombre de MEAD JOHNSON & COMPANY, entidad norteameri
cana, establecida en Evansville, Indiana, Estados Uni-
dos de América.

por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR QUINOLEINAS
y QUINAZOLINAS 4-SUSTITUIDAS "

Esta invención proporciona nuevas quinoleí-
nas y quinazolininas 4-sustituidas.

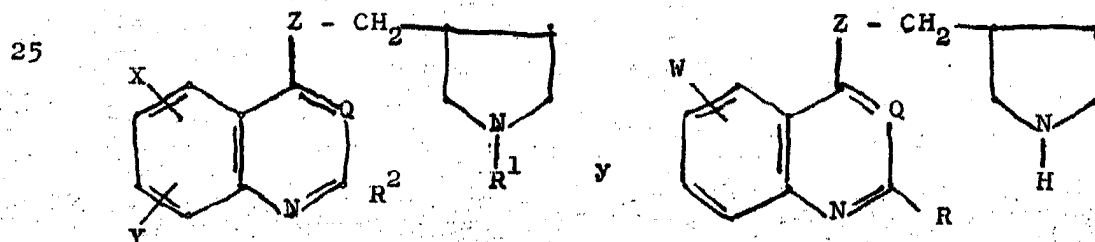
Más particularmente proporciona la presente
invención compuestos de la estructura:





en las cuales X es hidrógeno, halógeno, metilo o alco-
 hiloxi inferior, conteniendo cada uno de ellos hasta -
 aproximadamente 4 átomos de carbono; Y es hidrógeno o
 halógeno; Z es oxígeno, imino, o metil-imino; Q es ni-
 5 trógeno, metil-metenilo, o metenilo; R¹ es alcoholo in-
 ferior, alcoholeno inferior, hidroxí-alcoholo inferior,
 conteniendo cada uno de ellos hasta 4 átomos de carbo-
 no, o bien es un grupo fenil-alcoholo inferior que con-
 tiene hasta 10 átomos de carbono; R² es hidrógeno, hi-
 10 droxi, metoxi, cloro, mercapto, o metilo; W es hidróge-
 no, metilo, o alcoholoxi inferior, conteniendo hasta -
 aproximadamente 4 átomos de carbono; R es hidrógeno, -
 hidroxí, metoxi, o metilo; y las sales ácidas de adi-
 ción de dichos compuestos.- Se refiere también a los
 15 procedimientos para preparar estas sustancias y a com-
 puestos intermedios valiosos, utilizables para este fin.
 Para un claro entendimiento de la siguiente descripción,
 el sistema de numeración de los sistemas de anillos que
 intervienen, se indica en la primera de las fórmulas -
 20 anteriores.

La presente invención proporciona, además,
 un procedimiento para la preparación de quinoleínas y
 quinazolininas 4-sustituidas, que tienen las fórmulas:



30 en las cuales W es hidrógeno, metilo, o alcoholoxi in-

268009



ferior; X es hidrógeno, halógeno, metilo o alcohiloxi inferior; Y es hidrógeno o halógeno; Z es oxígeno, imino, o metil-imino; Q es nitrógeno, metenilo, o metil-metenilo; R¹ es alcohilo inferior, fenil-alcohilo inferior, alchileno inferior, o hidroxí-alcohilo inferior; 5 R² es hidrógeno, hidroxí, metoxi, cloro, metilo, o mercapto; y R es hidrógeno, hidroxí, metoxi, o metilo; -- que comprende hacer reaccionar una 3-pirrolidilmetilamina o un 3-pirrolidilmetoxido de metal alcalino, que 10 lleva un alcohilo inferior, un fenil-alcohilo inferior, alchileno inferior, hidroxí-alcohilo inferior, o un grupo dialcohilamino, en el átomo de nitrógeno del anillo pirrolidínico, con una quinoleína o quinazolina, - adecuadamente sustituida, que lleva un sustituyente en 15 la posición 4, reemplazable en las condiciones de reacción por un grupo 3-pirrolidilmetilamino o un grupo 3-pirrolidilmetoxi; y haciendo reaccionar después el producto resultante, si contiene un grupo dialcohilamino en el átomo de nitrógeno del anillo pirrolidínico, con 20 hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación.

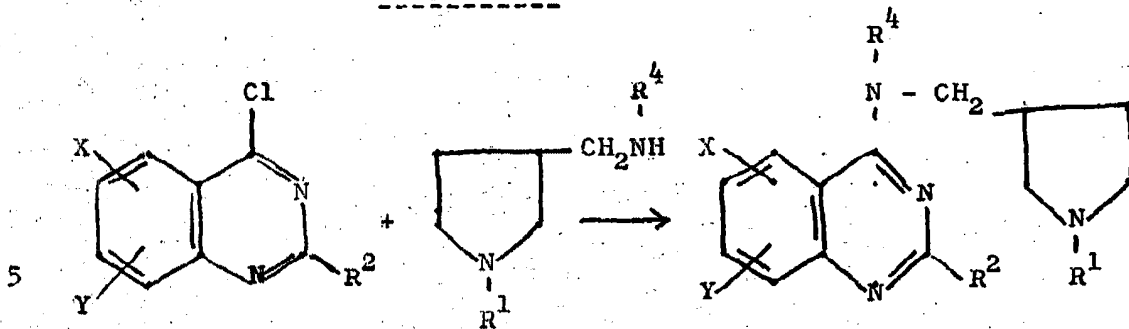
Los compuestos de la presente invención que tienen la estructura indicada anteriormente, particularmente las pirrolidilmetilamino-quinazolinas, poseen 25 una diversidad de propiedades farmacológicas útiles. - Poseen una acción vasodilatadora que afecta a una diversidad de padecimientos, incluyendo las enfermedades de la coronaria y las enfermedades cutáneas.- Son bronquodilatadores.- Poseen una notable actividad anti-inflamatoria, la cual se supone que proviene, por lo 30

20809



menos en parte, de su facultad de prevenir la excesiva permeabilidad capilar asociada frecuentemente con los procesos inflamatorios.- Poseen también acción antiinflamatoria esteroïdal, como se demostró en los clásicos ensayos de inhibición de granuloma, pero carecen de otras acciones de los esteroides, tales como los efectos anabólicos o endocrinos.- Poseen actividad anti-amébrica.- Estas diversas propiedades se observan en todos los miembros de la serie, y se presentan en diversas proporciones con respecto de uno a otro, en los miembros específicos de la serie.- La dosis diaria recomendada, consiste en aproximadamente 5 a 100 mg. por kg. de peso corporal, tomadas a intervalos de tres o cuatro veces al día.- Los compuestos se pueden administrar oralmente en forma de cápsulas, tabletas, elixires, polvos o suspensiones, o bien pueden administrarse parenteralmente en solución o suspensión en vehículos adecuados.- Pueden administrarse por vía intravenosa.

Los compuestos de esta invención se preparan por un número de métodos, según sea el producto final buscado.- Así, por ejemplo, las 4-(1-sustituido-3-pirrolidilmetilamino)-quinazolinas, se preparan fácilmente por reacción de una 4-cloroquinazolína con las 1-sustituido-3-pirrolidilmetilaminas, preferiblemente a la temperatura ambiente, en un vehículo líquido adecuado. La siguiente ecuación ilustrará la reacción:

Ecuación I

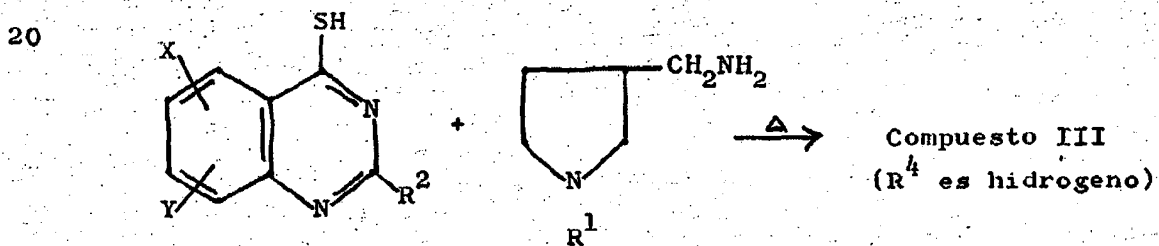
Compuesto I

Compuesto II

Compuesto III

10 en la cual X, Y, R¹ y R² son como se definieron anteriormente, y R⁴ está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y metilo.

15 De manera semejante, los productos de la presente invención se preparan por reacción de las 4-mercaptoquinazolininas y el compuesto II anterior, en el cual el grupo aminometilo en la posición número 3 del anillo pirrolidilo, es una amina primaria (en la cual R⁴ es hidrógeno),- La ecuación de la reacción es como sigue:

Ecuación II

Compuesto IV

Compuesto V

25 en donde X, Y, R¹ y R² son como se definieron previamente.- Este método se prefiere cuando R² es metilo, ya que la 2-metil-4-mercaptoquinazolina, el material de partida requerido, se obtiene fácilmente como se indica más adelante.- Este procedimiento se conduce, con

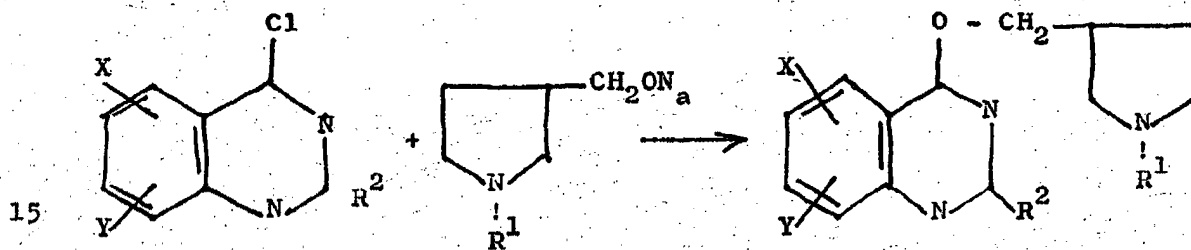
30



o sin un disolvente o diluyente líquido, a temperatu-
ras de aproximadamente 100 a 200°C.- Se desprende sul-
furo de hidrógeno, que sirve como un útil indicador --
del progreso de la reacción.

5 Las 4-(1-sustituído-3-pirrolidilmetoxi)qui-
nazolinas se preparan por reacción de 4-cloroquinazoli-
nas y un 1-sustituído-3-pirrolidilmetóxido de metal al-
calino (tal como sodio, potasio o litio), de acuerdo -
con la siguiente reacción:

10

Ecuación III

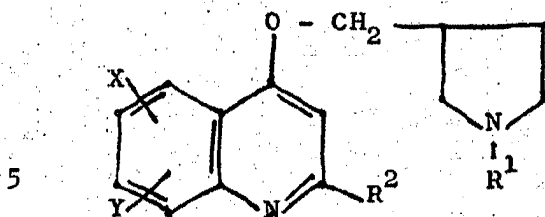
Compuesto I

Compuesto VI

Compuesto VII

20 El método anterior de la ecuación III, se -
realiza más convenientemente en un vehículo líquido --
inerte tal como un hidrocarburo líquido o éter, y la -
masa de la reacción se puede calentar para acelerar el
proceso.- La reacción se realiza en condiciones subs-
tancialmente anhidras, para evitar la destrucción del
pirrolidilmetoxido de metal alcalino.- El reflujo en
25 un disolvente inerte tal como tolueno, es un procedi-
miento conveniente, aunque la reacción procede satis-
factoriamente aún a temperaturas ordinarias.

30 Las 4-(1-sustituído-3-pirrolidilmetilamino)
quinoleínas se preparan por reacción del compuesto II,
con una 4-cloroquinoleína en presencia de un fenol y -



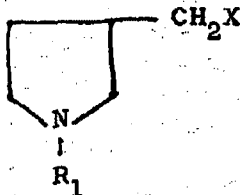
Compuesto X

en la cual X, Y, R¹ y R² son como se definieron anteriormente.

10 En la discusión anterior debe entenderse que el grupo "X" está, preferiblemente, en la posición número 5 ó 6, y que el grupo "Y" está preferiblemente en la posición número 7 u 8 de las estructuras de la quinoleína o quinazolina.

15 Los materiales de partida utilizados en éstos procedimientos, se obtienen fácilmente.- Los alcoholes 1-sustituídos-3-pirrolidilmetílicos se describen en la Patente U.S.A. nº 2.826.588.- La amina 1-sustituído-3-pirrolidilmetílica se puede preparar (A) por condensación de un halogenuro de pirrolidilmetilo, que tiene -

20 la fórmula general:

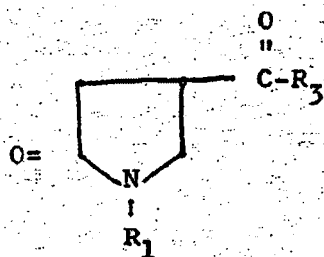


en la cual R₁ es un átomo de hidrógeno, un grupo alifático que contiene hasta 8 átomos de carbono, un hidroxi-alcoholo inferior, o un grupo fenil-alcoholo inferior,

30 y X es un átomo de cloro o bromo, con una amina que --

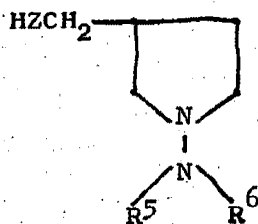


tiene la fórmula general R_2NH_2 , en la cual R_2 es un -- grupo hidrocarburo que tiene hasta 8 átomos de carbono, en condiciones substancialmente anhidras; o (B) por -- reacción de una 3-carbo-alcoholoxi inferior-5-pirrolidinona que tiene la fórmula general:



en la cual R_1 es como se definió anteriormente y R_3 es un grupo alcoholoxi inferior, con amoniaco o con la amina antes definida en (A), y reduciendo después la amida, así formada, con un hidruro de aluminio y metal alcalino; recogiendo el producto de (A) o (B) como compuesto deseado y, si se desea, (C) haciendo reaccionar dicho compuesto de una manera convencional para obtener una sal ácida de adición del mismo.

20 Los productos que tienen la fórmula del compuesto XI, que aparece más abajo, en la cual el átomo de nitrógeno pirrolidínico está sin sustituir, se preparan, preferiblemente, por una nueva y sencilla síntesis, empleando los intermediarios 1-(disustituido amino)-3-pirrolidilmetilamina o metanol, ilustrados por el compuesto XII:



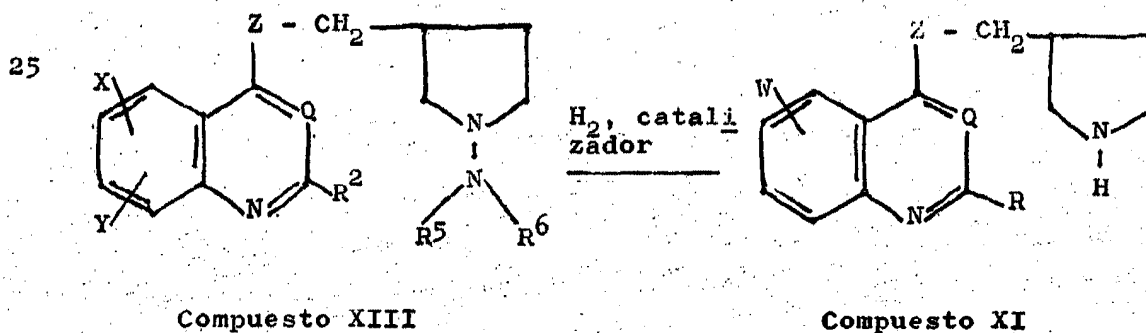
Compuesto XII



en la cual Z es un grupo amino o metilimino o un átomo de oxígeno como se indicó anteriormente, y R⁵ y R⁶ son grupos hidrocarburos alifáticos que tienen hasta 4 átomos de carbono aproximadamente, y que incluyen los grupos metilo, etilo, propilo, butilo, metililo, butenilo, alilo y propenilo.

Los compuestos intermediarios XII se hacen reaccionar de acuerdo con los métodos descritos y esbozados en las ecuaciones 1, 2, 3, 4 y 5, con los intermediarios que tienen la fórmula de los compuestos I, IV, VII, etc.- para producir otro compuesto intermediario XIII.- El último por hidrogenolisis catalítica de acuerdo con la ecuación 6, proporciona el compuesto XI, que es el producto deseado que tiene las propiedades farmacológicas y los usos previamente indicados.- La hidrogenolisis se realiza preferentemente, sobre un catalizador de níquel Raney a la presión atmosférica o ligeramente superior (1 a 5 atmósferas), con el substrato disuelto o suspendido en un disolvente inerte a la hidrogenación, tal como etanol, éter, dioxano u otro éter de alcohol inferior o éter cíclico.

Ecuación 6

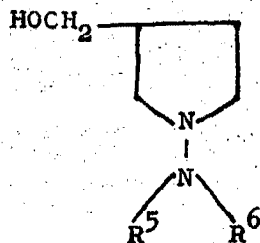




Los símbolos W, X, Y, Z, R, R², R⁵ y R⁶ utilizados en la Ecuación 6, tienen el mismo significado ya establecido aquí.

Las condiciones de hidrogenolisis catalítica producen la separación de algunos de los substituyentes X, Y y R².- Por ejemplo, si alguno de estos grupos es un átomo de halógeno, se pierde en el curso de esta etapa del proceso.- Cuando R² es un grupo mercapto es de igual manera reemplazado por hidrógeno.- Es preferible que el R² sea distinto de un grupo mercapto en la aplicación de este procedimiento a la síntesis del compuesto XI, ya que los compuestos que contienen azufre actúan algunas veces como venenos del catalizador y evitan que la hidrogenolisis tenga lugar de manera eficaz.- Si los grupos de hidrocarburo R⁵ y R⁶ son grupos no saturados, puede tener lugar también la hidrogenación de estas insaturaciones.

Para la preparación de aquellos productos del compuesto XI, en los cuales Z es un átomo de oxígeno, se necesitan intermediarios que tengan la estructura del compuesto XIV.



Compuesto XIV

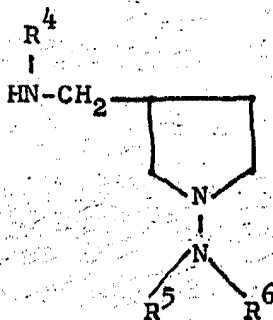
El compuesto XIV es un 1-(amino disubstituido)-3-pirrolidilmetanol.- Se aplican las mismas condi



ciones a la condensación de las sales de metal alcalino con el compuesto I o compuesto VIII, que en los procesos correspondientes que emplean el compuesto VI, los 1-alcohol-3-pirrolidilmetóxidos de metal alcalino.

5 Para la preparación del compuesto XI, en el cual Z es un grupo imino o metilimino, se emplean intermediarios que tienen la estructura del compuesto XV.

10



Compuesto XV

15

El compuesto XV es una 1-(amino disustituido)-3-pirrolidilmetilamina.- R⁵ y R⁶ tienen el mismo significado que se indicó anteriormente, y R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.- Se aplican las mismas 20 condiciones, utilizando el compuesto XV como intermediario en el proceso de la ecuación 6 que en los procesos de las ecuaciones 1, 2 y 4.

25

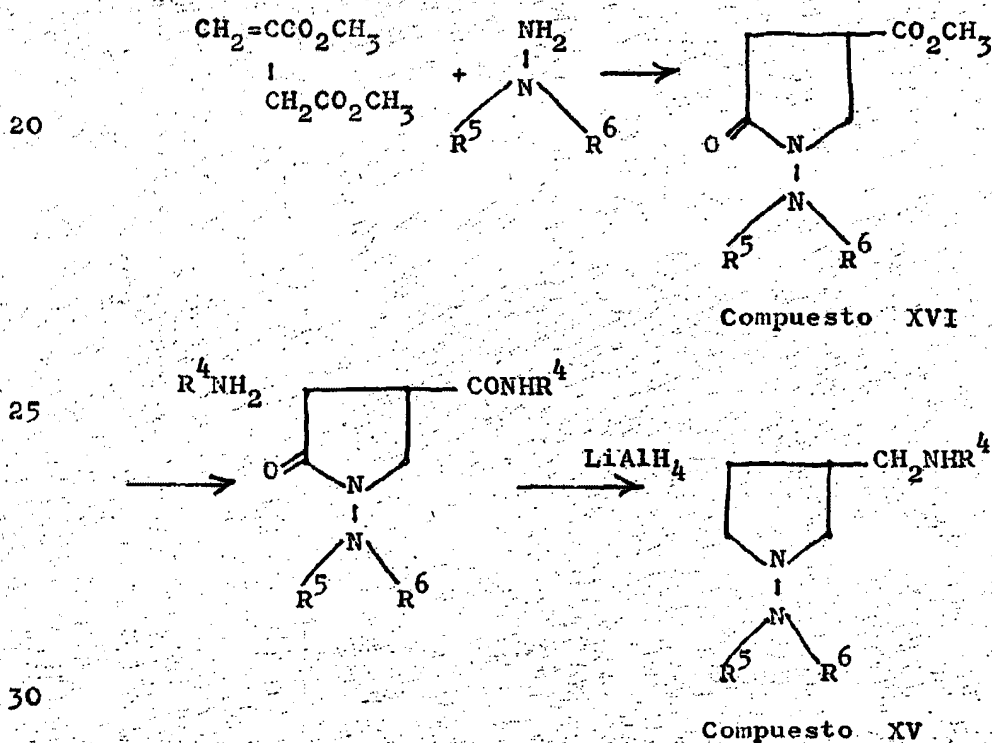
Puede utilizarse también como grupo de bloqueo para el átomo de nitrógeno pirrolidínico en la preparación de los productos del compuesto XI, el grupo bencilo mas bien que el grupo amino disustituido, como se ha descrito.- Esto es, pueden emplearse en la síntesis anterior el 1-bencil-3-pirrolidilmetanol y la 1-bencil-3-pirrolidilmetilamina y sus derivados N-metilo, unido a la hidrogenolisis del grupo pirrolidino-1- 30



-bencilo.- Sin embargo se ha encontrado que este es un procedimiento considerablemente menos eficaz y menos conveniente, y nuestro nuevo método, que emplea un grupo de bloqueo amino-disustituido, se considera superior.

El compuesto XII se prepara por reacción de una hidrazina disustituida asimétrica, con un diester del ácido itacónico, tal como el dimetilitaconato u otro dialcohol-itaconato inferior, para proporcionar una 1-amino disustituido-3-carboalcoholoxi-5-pirrolidinona (compuesto XVI).- La reacción de esta sustancia con amoniaco o monometilamina, proporciona la correspondiente 5-pirrolidinona-3-carboxamida, la cual proporciona el compuesto XV por reducción con hidruro de litio y aluminio.- Esto se ilustra en la Ecuación 7.

Ecuación 7



26809

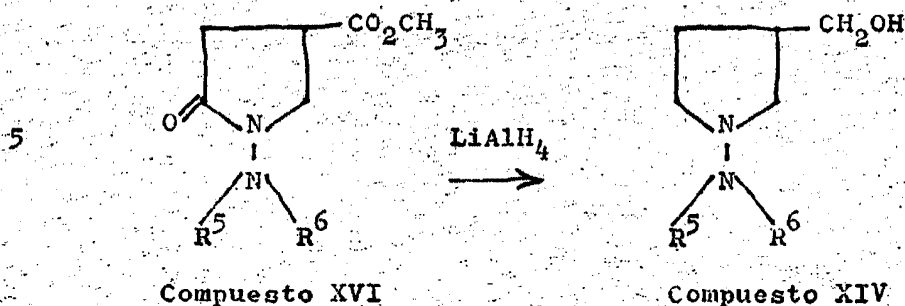


En la reacción del compuesto XV con el compuesto I de acuerdo con la Ecuación 6, y cuando el compuesto I es una quinazolina, es preferible emplear una quinazolina portadora de un sustituyente halógeno en el anillo bencenoide, es decir, en la cual sean X o Y un átomo de halógeno.- Esto parece aumentar la reactividad del átomo de cloro en la posición 4, resultando en un mejor rendimiento del producto de sustitución, compuesto XIII.- El átomo de halógeno en el anillo bencenoide, se pierde a continuación en la etapa de hidrogenolisis.

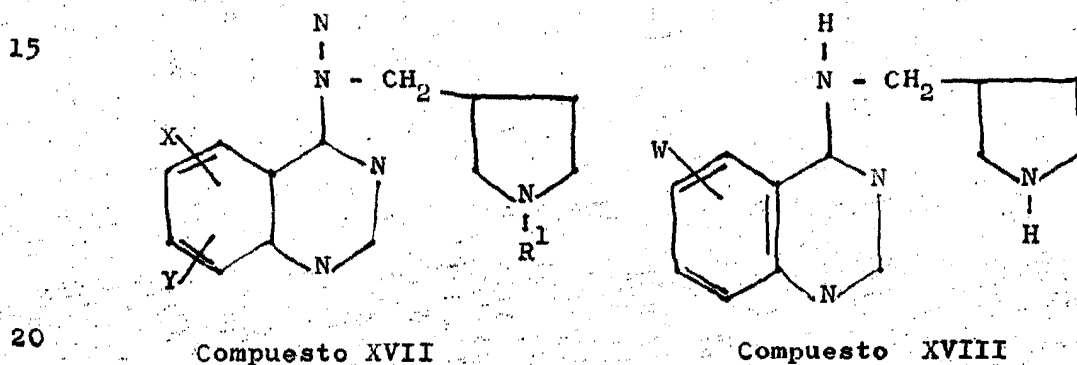
Los intermediarios 1-(amino disustituido)-3-pirrolidilmetanol que tienen la fórmula del compuesto XIV, se preparan de una manera estrechamente relacionada a la utilizada para la preparación del compuesto XV.- El compuesto XVI, el intermediario 1-(amino disustituido)-3-carbometoxi-5-pirrolidinona de la Ecuación 7, se reduce directamente con hidruro de litio y aluminio, mejor que después de la reacción con amoníaco o metilamina, para obtener el 1-(amino disustituido)-3-pirrolidilmetanol deseado, compuesto XIV.- Esto se ilustra en la Ecuación 8.- Otra vez, como en las Ecuaciones 7 y 9, R⁵ y R⁶ son grupos de hidrocarburos alifáticos saturados o no saturados, que contienen hasta aproximadamente 4 átomos de carbono, y, preferiblemente, grupos primarios de alcohol inferior, tales como metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, etc.



Ecuación 8



10 Un grupo particularmente preferido de los -
compuestos de la presente invención, son las quinazoli-
nas que tienen las fórmulas de los compuestos XVII y -
XVIII, en las cuales los símbolos W, X, Y y R¹ tienen
los mismos significados especificados anteriormente.



Se prefieren estos compuestos debido a que
sus propiedades anti-inflamables son particularmente -
pronunciadas, y tienen elevadas proporciones terapéuti-
cas.- Son valiosos también como bronquio-dilatadores.

25 Habiendo ahora descrito nuestra invención,-
proporcionamos los siguientes ejemplos específicos pa-
ra ilustrar las diversas realizaciones de la misma.-
Sin embargo, estos ejemplos no deben ser considerados-
como limitadores del alcance de nuestra invención, el-
30 cual se expone en las reivindicaciones adjuntas.- To-

268009



das las temperaturas se expresan en grados centígrados.

E J E M P L O I

4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)quinazolina

5 A.- A partir de 4-cloroquinazolina - A una
solución de 8 g. (0,049 moles) de 4-cloroquinazolina en
200 ml. de éter anhidro, se añaden, en una porción, --
11,1 g. (0,097 moles) de 1-metil-3-pirrolidilmetilami-
na, como una solución en 60 ml. de éter anhidro.- La
10 solución resultante se enturbia inmediatamente con la
sal de clorhidrato que precipita.- Después de un repo-
so a la temperatura ambiente durante 24 horas, se sepa-
ra el éter sobre baño de vapor y se disuelve el resi-
duo en 150 ml. de agua.- La solución acuosa se alcali-
15 niza (pH 12-13) con hidróxido sódico al 20%, y se ex-
trae la mezcla oleosa con cloroformo por tres veces.-
Los extractos de cloroformo reunidos se lavan una vez
con agua, una vez con solución saturada de cloruro só-
dico y, a continuación, se secan sobre sulfato magné-
20 sico.- Después de separar el cloroformo, se disuelve
el aceite residual en 50 ml. de acetonitrilo caliente,
la solución se trata con carbón activo marca Norite,
se enfría, y se siembra para obtener 7,1 g., 61%, P.F.
109,5-111°C.

25 B.- A partir de 4-mercaptoquinazolina - Se
colocan 23,1 g. (0,143 moles) de 4-mercaptoquinazolina,
preparada como describen Leonard y Curtin, J. Org.Chem.
11, 349 (1946), y 24,4 g. (0,214 moles) de 1-metil-3-
pirrolidilmetilamina, en un matraz de 100 ml. de fondo
30 redondo, equipado con un condensador de reflujo, y se

268009



calienta la mezcla en baño de aceite a 110-115°C duran
te 30 minutos más del tiempo requerido para efectuar -
la solución.- Se desprende sulfuro de hidrógeno duran
te el periodo de calentamiento.- La mezcla de reac-
5 ción se enfría ligeramente, y se añade suficiente clo-
roformo para hacer fluida la mezcla.- La mezcla se po
ne en un embudo de decantación y se lava una vez con -
hidróxido sódico al 10% enfriado en hielo, y, a conti-
nuación, con agua.- Después de secar sobre sulfato --
10 magnésico, se separa el cloroformo a vacío y el aceite
residual se diluye ligeramente con butanona y se enfría
a baja temperatura para obtener una masa sólida.- Se
separan los cristales de siembra y el material (trata-
do con carbón activo) se recristaliza dos veces en ace
15 tonitrilo, obteniéndose 22,7 g. (66%), P.F. 111-112°C.

EJEMPLOS II a VI

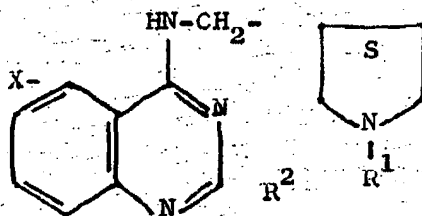
Las 4-(3-pirrolidilmetilamino)quinazolinas
de los Ejemplos II a VI que se exponen en la Tabla I a
20 continuación, se preparan por el método descrito ante-
riormente en el Ejemplo I-B.- Se utiliza generalmente
una atmósfera de nitrógeno, con periodos de calentamien
to de aproximadamente dos horas y media.- La temperatu
ra se eleva hasta 140°C, como se requiere para obtener
25 una mezcla más homogénea al principio.

En el caso de la 4-(1-bencil-3-pirrolidilme
tilamino)quinazolina, se separa por destilación a va-
cío al final del período de reacción el exceso de 1-ben-
cil-3-pirrolidilmetilamina.

30



T A B L A I

4-(1-substituido-3-pirrolidilmetilamino)quinazolinas

10	Ejem. plo.	X	R ²	R ¹	P.F. °C	% de rendimiento (1)
	II 4-(1-bencil-3-pirrolidilmetilamino)quinazolina	H	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	105-107 a, b	34
15	III 4-(1-betahidroxi-etil-3-pirrolidilmetilamino)quinazolina	H	H	-CH ₂ CH ₂ OH	139-141 a, b, c	38
	IV 4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)-6-cloro-quinazolina	Cl	H	CH ₃ -	145-147 a, b, d	59
20	V 2-metil-4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)-quinazolina	H	CH ₃ -	CH ₃ -	123.5-125 a, b, d	66
25	VI 2-metil-4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)-6-cloro-quinazolina	Cl	CH ₃ -	CH ₃ -	125-127 b	45

Recristalizado en: a, butanona

b, acetonitrilo

c, ciclohexano

d, acetato de isopropilo

30

(1) Los rendimientos son de material analíticamente puro.

268009

E J E M P L O VII4-(1-metil-3-pirrolidilmetil)metilamino_7quinazolina.

5 Este compuesto se preparó por reacción de 4
-cloroquinazolina con 1-metil-3-pirrolidilmetilmetilami
na, esencialmente por el procedimiento del Ejemplo I-A.
El rendimiento es aproximadamente del 73% de un líqui-
do viscoso de color verde claro, p.eb. 170-180 Ω a 25 -
micras/Hg., n_D^{24} 1,6078.

10

E J E M P L O VIIIClorhidrato de 4-(1-metil-3-pirrolidilmetoxi)quinazolina

15 A una suspensión de 3,82 g. de emulsión de
hidruro sódico al 51,5% (0,082 moles de N_aH) en 90 ml.
de tolueno seco, contenida en un matraz de tres bocas,
de 250 ml., equipado con un condensador de reflujo, un
tubo desecante, agitador y embudo de decantación, se
añade gota a gota una solución de 9,45 g. (0,082 moles)
de 1-metil-3-pirrolidilmetanol en 60 ml. de tolueno se
co.- Después de que la adición se ha completado, la
20 solución se pone a reflujo durante media hora y, a con-
tinuación, se enfría a la temperatura ambiente.- Se
añaden, de una sola vez, 11,8 g. (0,072 moles) de 4-
cloroquinazolina y la solución se pone a reflujo duran-
te 4 horas con agitación.- Precipita cloruro sódico -
25 después de cinco minutos.- Seguidamente, se enfría la
mezcla a la temperatura ambiente, se lava con dos por-
ciones de 50 ml. de agua, y se seca sobre sulfato magné-
sico.- El tolueno se separa a presión reducida, y el
aceite residual se disuelve en 30 ml. de etanol absolu-
30 to.- La adición de un equivalente de cloruro de hidró-

268009



5 geno en etanol y un enfriamiento brusco a baja temperatura, proporciona 17 g. (85%) de un clorhidrato cristalino, P.F. 172-177^o.- El producto impuro se disuelve en n-propanol caliente y se añade butanona hasta que la solución se vuelve turbia.- El producto cristalino obtenido al enfriar, se recrystaliza dos veces en una mezcla de metanol y n-propanol para proporcionar 6,9 g., P.F. 192-194^o (35%).

10 E J E M P L O IX

Clorhidrato de 4-(1-isopropil-3-pirrolidilmetoxi)quinazolina.

15 Este compuesto se prepara por el procedimiento del Ejemplo VIII, efectuando, sin embargo, la recrystalización en etanol-acetato de etilo, para obtener un 60% de rendimiento de producto que funde a 183-183,5^oC.

E J E M P L O X

20 Clorhidrato de 4-(1-fenetil-3-pirrolidilmetoxi)quinazolina.

25 Este compuesto se prepara por el procedimiento del Ejemplo VIII, realizando, sin embargo, la recrystalización en solución de isopropanol-acetato de etilo para producir un 44% de rendimiento de producto que funde a 171-172^oC.

E J E M P L O XI

Diclorhidrato de 4-(1-metil-3-pirrolidilmetil)metilamino-7-7-cloroquinolefina.

30 Se añaden 13 g. (0,102 moles) de 1-metil-3-

268009



5 pirrolidilmetilmetilamina, sobre 20 g. (0,068 moles) -
de clorhidrato de 4-fenoxi-7-cloroquinoleína (Surrey y
col. J.A.C.S. 73, 2623 (1951) ver Ex. XVI-XIX post), -
contenidos en un matraz de fondo redondo de 100 ml. y -
de tres bocas, provisto de agitador, termómetro, conden-
sador de reflujo y tubo de entrada de gas.- La mezcla
agitada se calienta, a continuación, a una temperatura
interna de 140-145^o bajo una atmósfera de nitrógeno --
previamente purificado, y durante 24 horas.- A conti-
10 nuación la mezcla resultante se enfría ligeramente y -
se añade suficiente metanol para proporcionar un flui-
do móvil.- El fluido se transfiere a un embudo de de-
cantación, se diluye con aproximadamente 200 ml. de --
agua y se alcaliniza (pH 12-13) con hidróxido sódico -
15 al 15%.- Seguidamente, se extrae la mezcla con 3 porcio-
nes de 100 ml. de cloroformo, se reúnen los extractos_
de cloroformo, se secan y se concentran para proporcio-
nar 16,6 g. (85%) de un aceite ligeramente amarillo.--
El material se destila por dos veces, p.eb. 190^o a 25_
20 micras/Hg, para proporcionar 7,4 g. de un aceite de -
color verde brillante.

El diclorhidrato se prepara por adición de_
un exceso de cloruro de hidrógeno alcohólico, sobre --
una solución de la base aceitosa en etanol absoluto.-_
25 La dilución de ésta solución con butanona, proporciona
una goma que se tritura con butanona, con enfriamiento
en un baño de hielo seco-isopropanol, para proporcio-_
nar un clorhidrato cristalino no higroscópico.- Es --
conveniente utilizar cristales de siembra en las recris-
30 talizaciones en isopropanol y en etanol-butanona.- Se

268009



obtienen 3,5 g., P.F. 172-174°.

E J E M P L O XII

7-cloro-4-(1-metil-3-pirrolidilmetoxi)quinoleína.

5 Sobre una suspensión de 2,8 g. (0,06 moles)
de una emulsión al 51,5% de hidruro sódico en 60 ml. -
de tolueno seco, se añade gota a gota y con agitación,
una solución de 6,9 g. (0,06 moles) de 1-metil-3-pirro-
lidilmetanol en 40 ml. de tolueno seco.- Después de -
10 que la adición es completa, se calienta la mezcla con
agitación durante media hora más y, seguidamente, se
añaden 9,9 g. (0,05 moles) de 4,7-dicloroquinoleína -
(Sterling-Winthrop Co).- La mezcla agitada se calien-
ta para obtener una solución transparente de color --
15 anaranjado que se pone a reflujo durante 6 horas.- --
Después de 15 minutos empieza a separarse un sólido.--
Después de dejar en reposo durante la noche, se extrae
la mezcla enfriada con tres porciones de 60 ml. de áci-
do clorhídrico diluido.- Los extractos ácidos reuni--
20 dos se lavan con éter, se alcalinizan con solución de
hidróxido sódico y el aceite separado se recoge en éter.
La solución etérea se lava con agua, se seca y se con-
centra hasta obtener un aceite que solidifica.- La re-
25 cristalización en éter isopropílico proporciona 11 g.-
(80%) de producto purificado, P.F. 70-73°.- El mate-
rial purificado por recristalización en éter isopropí-
lico, funde a 73,6°.

E J E M P L O XIII

Diclorhidrato de 4-(1-isopropil-3-pirrolidilmetoxi)-
30 -7-cloroquinoleína.

268009



A una mezcla agitada de 5,94 g. (0,130 moles HNa) de emulsión de hidruro sódico y 200 ml. de tolueno seco, protegida de la humedad, se añade una solución de 19,1 g. (0,133 moles) de 1-isopropil-3-pirrolidilmetanol en 40 ml. de tolueno seco (10 minutos).- La mezcla se agita a reflujo durante dos horas y media y, seguidamente, se añaden 24,9 g. (0,12 moles) de 4,7-dicloroquinoleína.- Después de una agitación a reflujo durante 45 horas, se enfría la mezcla de reacción, se diluye con 200 ml. de éter, se lava dos veces con 200 ml. de agua y, finalmente, se extrae dos veces con porciones de 150 ml. de ácido acético al 10%, y una vez con 200 ml. de ácido acético al 5%. - Los extractos de ácido acético reunidos, se lavan una vez con 400 ml. de mezcla 1:1 de éter-hexano y, a continuación, se alcalinizan con 200 ml. de hidróxido sódico al 20%. - Esta mezcla oleosa se extrae dos veces con porciones de 250 ml. de éter-hexano 3:2, y los líquidos orgánicos reunidos se lavan cuatro veces con agua y, seguidamente, con salmuera.- Después de secar sobre sulfato magnésico, el disolvente es sometido a separación por destilación, para proporcionar 30,5 g. de un aceite rojo. El aceite se disuelve en 100 ml. de etanol absoluto y se añaden 0,22 moles de cloruro de hidrógeno etanólico. Por enfriamiento, seguido de filtración por succión se obtienen 34,0 g. (75%) del diclorhidrato en forma de un sólido de color asalmonado, P.F. 185-187º.- Después de tres recristalizaciones en etanol absoluto-acetato de etilo, se obtienen 26,0 g. (57%) del diclorhidrato de color asalmonado, P.F. 186,5-187º.

268009



E J E M P L O X I V

Diclorhidrato de 4-[1-(2-feniletil)-3-pirrolidilmetoxi]-7-cloroquinoleína.

5 Este compuesto se prepara por un procedimiento similar al del Ejemplo XIII, exceptuando que la reacción se efectúa en una mezcla a reflujo durante 3 horas de xileno-tolueno 3:1, utilizando 1-(2-feniletil)-3-pirrolidilmetanol como amino-alcohol.- Se obtuvieron 20,1 g. (82%) de diclorhidrato a partir de la base libre im-
10 pura, los cuales, después de dos recristalizaciones en una mezcla de etanol absoluto-isopropanol, pesaron -- 16,5 g. (67%), P.F. 168,5-169,5°.

A partir de 16,2 g. de diclorhidrato, se obtuvieron 12,2 g. de la base libre impura, en forma de
15 un aceite amarillo, por regeneración con álcali.- El aceite se cristaliza en n-heptano y, después, en éter diisopropílico, para obtener 8,5 g. (41%) de un sólido blanco desvaído P.F. 72,5-74°.

E J E M P L O X V

20 7-cloro-4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)quinoleína.

A un equivalente de cloruro de hidrógeno etanólico, enfriado a baja temperatura, se añade una solución de 11,4 g. (0,1 moles) de 1-metil-3-pirrolidilmetilamina en 70 ml. de acetona.- Se añaden 18,8 g. (0,2
25 moles) de fenol y se separa a vacío la mezcla etanol-acetona, después de lo cual se añaden 19,8 g. (0,1 moles) de 4,7-dicloroquinoleína y 4,5 g. adicionales -- (0,04 moles) de la amina anterior.- El matraz que con-
30 tiene la mezcla agitada, se calienta a 125° durante 10

268009



horas, y a 140° durante 2 horas más.- Después de dejar en reposo durante la noche, se disuelve la mezcla en 100 ml. de metanol caliente.- Esta solución se diluye con agua hasta turbidez y, seguidamente, se añade hidróxido sódico al 40% para ajustar el pH a 14.- La mezcla se extrae con éter, se lava el extracto de éter con álcali, se seca y se concentra hasta un aceite que se recristaliza en acetona-éter isopropílico, rendimiento 58%.- El producto purificado funde a 106-108°C.

10 EL diclorhidrato se prepara por adición de un exceso de cloruro de hidrógeno sobre una solución de la base en n-propanol.- La adición de éter provoca la precipitación de un aceite, que se cristaliza en n-propanol-metanol y se recristaliza en n-propanol-metanol, P.F. 255-260° (desc.)

EJEMPLOS XVI a XIX

20 Los compuestos de la Tabla II siguiente, se preparan por calentamiento de 7-cloro-4-fenoxiquinolefina con la 1-substituida-3-pirrolidilmetilamina adecuada durante 24 horas, a aproximadamente 125°C, esencialmente por el procedimiento indicado en el Ejemplo XI.- La mezcla de reacción se manipula de la manera indicada en el Ejemplo XV, con la modificación apropiada de la etapa de recristalización (ver Tabla II).- Los rendimientos que se dan en la Tabla, son los de material puro recristalizado.

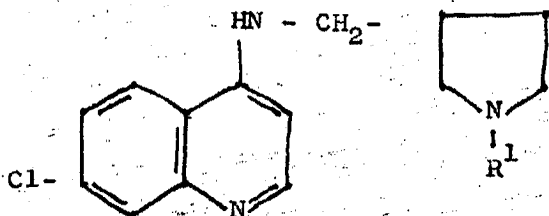
208009



T A B L A II

7-cloro-4-(1-substituido-3-pirrolidilmetilamino)quinoleinas.

5



Ejemplo	R ¹	P.F. en °C	% de rendimiento
10 XVI	CH ₃ CH ₂ -	99-100	29 a, b
XVII	CH ₃ CH=CH-	126-128	50 a
XVIII	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	104-106	22 a
XIX	Ph-CH ₂ -	127-128	51 c, d

15

Recristalizado en: a, acetona
 b, acetonitrilo
 c, butanona
 d, acetato de isopropilo

E J E M P L O XX

20

Diclorhidrato de 4-(1-metil-3-pirrolidilmetoxi)quinoleína.

25

Una solución de 8,3 g. (0,03 moles) de 4-(1-metil-3-pirrolidilmetoxi)-7-cloroquinoleína (Ejemplo XII) en 175 ml. de etanol que contiene 0,03 moles de cloruro de hidrógeno, se reduce con un 10% de paladio sobre carbón, en el aparato de hidrogenación de Parr.

30

La absorción de oxígeno se detiene cuando tiene lugar la caída de presión calculada, siendo repuesto una vez el catalizador.- Se separa el catalizador y la solución se concentra hasta un residuo sólido, que se recristaliza dos veces en etanol absoluto, para obtener 9 g. de producto, 95%, P.F. 205-206°.

268009



E J E M P L O XXI

6-metoxi-4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)quinoleína

Este compuesto se prepara haciendo reaccionar el clorhidrato de 4-fenoxi-6-metoxiquinoleína y la 1-metil-3-pirrolidilmetilamina, esencialmente por el procedimiento del Ejemplo XI.- El rendimiento en material purificado de P.F. 120-121º, es del 34%.

E J E M P L O XXII

6-metoxi-4-(1-etil-3-pirrolidilmetilamino)quinoleína.

La reacción del clorhidrato de 6-metoxi-4-fenoxiquinoleína con 1-etil-3-pirrolidilmetilamina, como anteriormente, proporciona un rendimiento del 27% en producto purificado, después de recristalización en acetonitrilo, P. F. 102-103º.

E J E M P L O XXIII

Diclorhidrato de 6-metoxi-4-(1-metil-3-pirrolidilmetoxi)quinoleína.

A una suspensión de 2,8 g. de emulsión al 51,5% de hidruro sódico (0,06 moles) en 60 ml. de tolueno seco, contenida en un matraz de tres bocas, de 250 ml.- equipado con agitador, condensador de reflujo y embudo de goteo, se añade gota a gota una solución de 6,9 g. (0,06 moles) de 1-metil-3-pirrolidilmetanol en 40 ml. de tolueno seco.- Una vez completada la adición, se pone la mezcla a reflujo durante media hora, obteniéndose una solución transparente anaranjada, a la que se añade de una vez 9,65 g. (0,05 moles) de 6-metoxi-4-cloroquinoleína.- La solución se agita a re-

268009



flujo durante 48 horas, se enfría a baja temperatura y se recoge el cloruro sódico precipitado en un embudo de Buchner.- Se obtiene la cantidad calculada.- Seguidamente, se extrae la solución en tolueno, con 3 porciones de 60 ml. de ácido clorhídrico 5N; los extractos ácidos se reúnen y se lavan con éter.- La alcalinización de la solución ácida hasta pH 10-1 con hidróxido sódico al 20%, proporciona un aceite que se recoge en éter.- La solución en éter se lava con agua, se seca y se concentra hasta la forma de un aceite, que se disuelve en 20 ml. de etanol absoluto.- La adición de 0,048 moles de cloruro de hidrógeno alcohólico, produce un sólido microcristalino que se separa.- Ya que solamente se forma una pequeña cantidad del clorhidrato, se trata el filtrado con cloruro de hidrógeno en etanol, hasta que no tiene lugar más precipitación.- Las porciones recogidas se reúnen y se recristalizan tres veces en etanol absoluto, añadiendo a la suspensión etérea caliente del clorhidrato suficiente metanol para disolverlo.- El rendimiento en producto puro P.F. 231-232°, es de 616 g., 39%.

E J E M P L O XXIV

7-cloro-3-metil-4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)quinoleína.

A una solución de 4,9 g. (0,043 moles) de 1-metil-3-pirrolidilmetilamina en 50 ml. de metanol absoluto, contenida en un matraz de fondo redondo, de tres bocas, y de 100 ml. de capacidad, se añade un equivalente de cloruro de hidrógeno en etanol.- Des-

268009



pués de separar el disolvente a presión reducida, se provee el matraz con un agitador mecánico, condensador de reflujo, termómetro y tubo de entrada de gas.

5 Se añaden 27,8 g. de fenol fundido, seguidamente, 2,4 g. (0,021 moles) de 1-metil-3-pirrolidilmetilamina y, finalmente, 9,1 g. (0,043 moles) de 3-metil-4,7-dicloroquinoleína (Steck y col., J. Amer. Chem.Soc., 68, 129, 380 (1946)).- La masa se calienta a 125º en atmósfera de nitrógeno, durante 24 horas.- El matraz

10 se enfría algo y el aceite rojo oscuro se diluye con metanol suficiente para proporcionar una mezcla fluida. La solución se diluye con 150 ml. de agua y, seguidamente, se ajusta a pH 12 con hidróxido sódico al 20%.- La mezcla se extrae con tres porciones de 100 ml. de

15 cloroformo.- Se reúnen los extractos de cloroformo, se lavan con agua, a continuación con cloruro sódico saturado y, finalmente, se secan sobre sulfato magnésico anhidro.- La separación del cloroformo proporciona

20 14,3 g. de un aceite rojo oscuro, que se diluye con un poco de butanona y se enfría a -20ºC.- El producto cristaliza parcialmente.- Después de separar los cristales de siembra, se separa la butanona a vacío, se re

25 disuelve el aceite residual en acetonitrilo caliente (carbonado) y la solución se enfría a baja temperatura y se siembra, obteniéndose la cristalización de 10,2 g. de producto, P.F. 100,5-102,5º.- Por recristalizaciones en acetato de isopropilo y en acetonitrilo, se obtienen 7,3 g. (59%) de material puro, P.F. 103,5-104,5º.

268009



E J E M P L O XXV

7-cloro-4-(1-fenetil-3-pirrolidilmetilamino)quinoleína.

El producto se forma por reacción del clorhidrato de 7-cloro-4-fenoxi-quinoleína con 1-fenetil-3-pirrolidilmetilamina, esencialmente por el procedimiento del Ejemplo XI, y proporciona después de recristalizaciones en butanona y acetonitrilo, un rendimiento del 52% en producto de P. F. 127-129°.

E J E M P L O XXVI

4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)-7-cloroquinazolina.

A una solución de 8,0g. (0,04 moles) de 4,7-dicloroquinazolina en 120 ml. de benceno, se añadió una solución de 11,4 g. (0,1 moles) de 1-metil-3-pirrolidilmetilamina en 30 ml. de benceno.- La mezcla se vuelve turbia instantáneamente, pero se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 4 días, después de cuyo tiempo se separa a vacío el disolvente, quedando un aceite amarillo.- Este aceite se mezcla bien con un exceso de hidróxido sódico al 5%, y se extrae varias veces con cloroformo.- Los extractos en cloroformo se lavan con agua y se secan sobre sulfato magnésico.- La separación a vacío del cloroformo, deja un aceite (11,7 g.), que se recristaliza en acetonitrilo para obtener 7,4 g. de producto impuro, P.F. 80-100°C.- Dos recristalizaciones más (en acetonitrilo y, a continuación, en acetato de isopropilo), proporcionan un material analíticamente puro (ver Tabla I), con un peso de 3,6 g. (32%), P.F. 112-115°.



28309

EJEMPLOS XXVII - XXIX

Estos compuestos se preparan de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo XXVI, utilizando la dihaloquinazolina apropiada.- Poseen las siguientes propiedades:

5

E J E M P L O XXVII

4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)-5-cloroquinazolina,
P. F. 63-64°C, después de recristalización en benceno.
Rendimiento 45%.

10

E J E M P L O XXVIII

4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)-6-metilquinazolina,
P. F. 116-117°C, después de recristalización en benceno-éter etílico. Rendimiento 50%.

15

E J E M P L O XXIX

4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)-6-bromoquinazolina,
P. F. 122-126°C, después de recristalización en ciclohexano.- Rendimiento 40%.

20

E J E M P L O XXX

Dihidrato de 2-cloro-4-(1-etil-3-pirrolidilmetilamino)quinazolina.

25

A una solución de 12,93 g. (0,065 moles) de 2,4-dicloroquinazolina en 200 ml. de benceno, se añade, en un período de dos minutos, una solución de 17,31 g. (0,135 moles) de 1-etil-3-pirrolidilmetilamina en 25 ml. de benceno.- La temperatura interna se mantiene por debajo de los 30°C, empleando un baño de hielo para

30

208009



enfriamiento exterior; se separa rápidamente un aceite de la solución.- Después de dejar en reposo a la temperatura ambiente durante una hora, la mezcla de reacción se diluye con 100 ml. de acetato de etilo y se la
5 va seis veces con agua.- La solución orgánica se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se separa a va
cío, para proporcionar un aceite viscoso de color amarillo, que se recristaliza en acetonitrilo acuoso dando 16,5 g. (77,8%) de dihidrato de 2-cloro-4-(1-etil-
10 3-pirrolidilmetilamino)quinazolina, P. F. 90-969.- El producto cristalino se recristaliza una vez más en ace
tonitrilo acuoso y, a continuación, dos veces en acetato de etilo, sin que se afecte apreciablemente el punto -
de fusión.- El intervalo de fusión depende de la velo
15 cidad a la cual se calienta la muestra.- Si se hace r
rápidamente, el hidrato funde a 93-97º.- Cuando se --
guarda a vacío y a la temperatura ambiente, pierde el agua
de hidratación para dar una goma.- Sin embargo, -
cuando está bien machacado, el dihidrato seca fácilmen
20 te a la presión atmosférica, para dar un material cris
talino analíticamente puro.- El compuesto disuelto en etanol, exhibe máximos en el espectro ultravioleta a -
332, 318, 306, 289 y 238 μ ($\epsilon = 8.260, 10.630, 8.260,$
10.250 y 14.660).- En ácido clorhídrico en etanol, --
25 los máximos se observan a 332, 318, 306, (meseta), 288
y 226 μ ($\epsilon = 13.250, 15.020, 10.320, 6.900 y 23.850$).

E J E M P L O X X X I

30 Dihidrato de 4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)-2-clo-
roquinazolina.

208009



5 Este compuesto, cuando se prepara por el método de Ejemplo XXX utilizando 1-metil-3-pirrolidilmetilamina, tiene un punto de fusión de 91-96°C, después de recristalizaciones sucesivas en acetonitrilo acuoso y acetato de etilo.- Rendimiento 64%.

E J E M P L O XXXII

4-(1-isopropil-3-pirrolidilmetilamino)-2-cloroquinazolina.

10 Este compuesto, cuando se prepara de acuerdo con el método del Ejemplo XXX, utilizando 1-isopropil-3-pirrolidilmetilamina, tiene un punto de fusión de 122-123°C, cuando se recristaliza en acrílonitrilo y éter isopropílico.- Rendimiento 67%.

E J E M P L O XXXIII

4-(1-beta-fenetil-3-pirrolidilmetilamino)-2-cloroquinazolina.

15
20 Este compuesto, cuando se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo XXX, empleando 1-beta-fenetil-3-pirrolidilmetilamina, tiene un punto de fusión de 129-131°C, después de recristalización en acrílonitrilo y acetonitrilo-éter isopropílico 1:1.- Rendimiento 44%.

E J E M P L O XXXIV

2-mercapto-4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)quinazolina.

25
30 Una mezcla de 6,5 g. (0,0335 moles) de 2,4-dimercapto-quinazolina, Elion y col., J.A.C.S. 69, 2138 (1947), y 3,82 g. (0,0335 moles) de 1-metil-3-pi-

268009



5 rrolidilmetilamina en 50 ml. de n-butanol, se agita a
reflujo (nitrógeno) durante 6 horas y, seguidamente, -
se deja en reposo durante la noche.- La solución se -
concentra a vacío, hasta obtener una resina que se di-
suelve en 350 ml. de isopropanol caliente.- La solu-
10 ción se trata con carbón activo y se concentra hasta -
150 ml. cuando se separa un sólido.- La mezcla se en-
fría a baja temperatura para obtener 4,6 g. de produc-
to, P.F. 228-2302.- Las aguas madres se concentran pa-
ra obtener 2,5 g. de una segunda tanda, P.F. 2262.- --
Las porciones recogidas se reúnen y se recrystalizan -
dos veces por adición de acetato de isopropilo sobre -
una solución concentrada en metanol, para proporcionar
6,5 g., 71%, P. F. 223-2252 (desc.).- En hidróxido -
15 sódico 0,1 N, el compuesto exhibe máximos de absorción
ultravioleta a 340, 284 y 247 milimicras ($\epsilon = 5.000$, --
27.400 y 21.400).- En ácido clorhídrico 0,1 N, los má-
ximos se exhiben a 340, 291, 264 y 246 milimicras ($\epsilon =$
5.000, 32.400, 23.000 y 19.150).

20

E J E M P L O XXXV

2-mercapto-4-(1-etil-3-pirrolidilmetilamino)quinazolina.

25 La reacción de 2,4-dimercaptoquinazolina -
con 1-etil-3-pirrolidilmetilamina, según se describe -
en el Ejemplo XXXIV, proporciona, después de la recrís-
talización del producto en butanona metanólica, un 54%
de rendimiento de material con P.F. 214-2162 (desc.).

E J E M P L O XXXVI

30 4-(1-etil-3-pirrolidilmetilamino)quinazolina.

268009



Cantidades equimolares de 4-mercaptoquinazolina y 1-etil-3-pirrolidilmetilamina se ponen a reflujo (en atmósfera de nitrógeno) en alcohol n-butílico, hasta que cesa el desprendimiento de sulfuro de hidrógeno.- Se separa la 4-mercaptoquinazolina sin reaccionar, por filtración con succión y el disolvente se separa a vacío.- El residuo se recoge en acetato de etilo y la solución resultante se lava con solución de hidróxido sódico y agua y, a continuación, se seca sobre sulfato magnésico anhidro.- El disolvente se separa a vacío y el producto oleoso se recrystaliza tres veces en acetonitrilo, para obtener un rendimiento del 27% de un producto que funde a 79-81°C.

E J E M P L O XXXVII

4-(1-beta-fenetil-3-pirrolidilmetilamino)quinazolina.

De acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo I-A, se hace reaccionar la 4-cloroquinazolina y 1-beta-fenetil-3-pirrolidilmetilamina en benceno, para proporcionar un rendimiento del 59% de 4-(1-fenetil-3-pirrolidilmetilamino)quinazolina pura (dos veces en acetonitrilo), P. F. 107-108,5°C.- La 1-fenetil-3-pirrolidilmetilamina sin reaccionar, se separa del producto crudo por destilación a vacío.

E J E M P L O XXXVIII

4-(1-metil-3-pirrolidilmetil)metilamino-7-6-bromoquinazolina.

Se prepara una solución que contiene 8,3 g. (0,034 moles) de 4-cloro-6-bromoquinazolina y 8,75 g.



(0,068 moles) de (1-metil-3-pirrolidimetil)metilamina, en 250 ml. de benceno, y se guarda durante dos días a la temperatura ambiente en un matraz cerrado.- Durante este período se separa un sólido cristalino.- La solución bencénica, sin separar el precipitado, se lava primero con hidróxido sódico acuoso al 20%, seguidamente con 3 porciones de 50 ml. de agua y, finalmente, con 2 porciones de 50 ml. de cloruro sódico acuoso saturado y se seca sobre sulfato magnésico anhidro.- El benceno se separa por destilación a vacío, obteniéndose 9,9 g. de un aceite amarillo, que se recoge en metanol y se trata con cloruro de hidrógeno etanólico para proporcionar la sal diclorhidrato del producto.- La solución amarilla transparente se destila a continuación, y el disolvente evaporado se reemplaza con éter isopropílico, manteniendo constante el volumen durante el proceso, hasta que la solución se enturbia.- La solución turbia se enfría seguidamente, cristalizando 10,9 g. (78%) de la sal diclorhidrato del producto deseado, sin purificar, P.F. 250-255°C, desc.- Este material se recrystaliza tres veces en metanol: éter isopropílico, obteniéndose 8,0 g. (57%) de producto puro, P. F. 251-252,5°C, desc.

E J E M P L O XXXIX

Sal del ácido ortofosfórico de la 4-(1-metil-3-pirrolidimetilamino)quinazolina.

6,54 g. (0,027 moles) de 4-(1-metil-3-pirrolidimetilamino)quinazolina purificada, P.F. 110,5-112°C, disueltos en 300 ml. de etanol conteniendo 29 ml. de -

268209



agua, se tratan con 26,0 ml. de ácido fosfórico 2,1 N.-

La solución se agita, y se rasca la pared del recipiente para inducir la cristalización.- Seguidamente, se

enfria en el refrigerador durante la noche, y se reco-

5 gen 11.0 gr. (96%) del producto por filtración, se la-

van con 40 ml. de etanol y se secan a la temperatura -

ambiente hasta peso constante, P.F. 140-144,5°C, $\lambda_{\text{H}_2\text{O}}$ max. 328 (10.020), 313 (11.800), 278 (6.610 y 258 milimicras

(11,350).- Las cifras entre paréntesis son coeficien-

10 tes de extinción molar.

COMPUESTOS INTERMEDIOS

1-dimetilamino-4-carbometoxi-3-pirrolidinona

Se pone a reflujo durante 5 días, una solu-

15 ción de 79,1 g. (0,5 moles) de itaconato de dimetilo y

30,1 g. (0,5 moles de 1,1-dimetilhidrazina en 500 ml. -

de n-propanol, conteniendo unos pocos cristales de áci-

do p-toluenosulfónico.- El disolvente se destila se-

guidamente a presión reducida, y el líquido residual -

20 se destila a vacío, p. eb. 94-106°C/0,05 mm. n_D^{25} 1,7673,

rendimiento 66,2 g. (71%).

Las correspondientes 1-dialcoholamino-4-car-

boalcoholoxi-2-pirrolidinonas se preparan por reacción

de 1,1-dietilhidrazina, 1,1-di-n-propilhidrazina y 1,1-

25 di-n-butilhidrazina, con un itaconato de dialcoholo apro-

piado, como el itaconato de dimetilo o el itaconato de

dietilo, de la manera correspondiente.

1-dimetilamino-4-carbamil-2-pirrolidinona.

Se añade amoniaco anhidro en exceso de una

30 proporción uno molar, sobre una solución de 15,8 g. --

(0,085 moles) de 1-dimetilamino-4-carbometoxi-2-pirro-

268009



lidinona en 200 ml. de metanol absoluto.- La solución se guarda en un matraz cerrado durante cuatro días a la temperatura ambiente.- Seguidamente, se destila el disolvente a vacío y el residuo sólido se recrystaliza dos veces en etanol de 95% y una vez en isopropanol, -
5 obteniéndose 3,9 g. (61%) de producto puro, P.F. 170,5-172°C.

Cuando se substituye el a oniacó anhidro por la metilamina anhidra en el procedimiento del pá-
10 rrafo precedente, se obtiene 1-dimetilamino-4-(N-metilcarbamil)-2-pirrolidinona.- Las 1-dialcoholamino-4-(N-metilcarbamil)-2-pirrolidinonas homólogas se obtienen de la manera correspondiente, a partir de 1-amino-
15 disubstituído-4-carboalcoholoxi-2-pirrolidinonas apropiadas.

E J E M P L O X L

1-dimetilamino-3-pirrolidilmetilamina

Se añade en pequeñas porciones una suspensión de 26 g. (0,15 moles) de 1-dimetilamino-4-carbamil-2-pirrolidinona en 200 ml. de tetrahidrofurano, sobre una suspensión de 11,6 g. (0,30 moles) de hidruro de litio y aluminio en 500 ml. de tetrahidrofurano.- La mezcla se pone a reflujo durante tres horas y media, y, a continuación, se hidroliza el complejo insoluble por adición,
25 gota a gota, de 16,5 ml. (0,91 moles) de agua sobre ella.- El material insoluble se filtra a continuación, y se lava dos veces con porciones de 300 ml. de etanol absoluto hirviente.- Los filtrados de tetrahidrofurano y etanol reunidos, se concentran seguidamente, para
30 proporcionar un líquido obscuro que se destila a vacío

268009



por dos veces, rendimiento 8,2 g. (38%), p. eb. 90^o/10 mm., $n_D^{25} = 1,4828$.

Se utilizan análogas reducciones con hidru-
ro de litio y aluminio, para producir (1-dimetilamino-
3-pirrolidilmetil)metilamina a partir de 1-dimetilami-
no-4-(N-metilcarbamil)-2-pirrolidinona, y los homólo-
gos 1-dialcoholamino más elevados de cada uno de ellos
se producen de manera similar.

E J E M P L O X L I

A.- 4-(1-dimetilamino-3-pirrolidilmetilamino)-6-bromo-
quinazolina.

Se prepara una solución de 5,84 g. (0,041 mo-
les) de 1-dimetilamino-3-pirrolidilmetilamina y 5,0 g.
(0,020 moles) de 4-cloro-6-bromoquinazolina en 175 ml.
de benceno, guardándose a la temperatura ambiente du-
rante tres días en un matraz cerrado.- El subproducto
clorhidrato de 1-dimetilamino-3-pirrolidilmetilamina,-
precipita durante el curso de este período y se separa
por filtración.- Seguidamente, el filtrado se concen-
tra a presión reducida, retirando el sólido adicional
que se separa, para proporcionar un aceite amarillo cu-
ya cristalización se induce por enfriamiento en un baño
de hielo y por rascado.- A continuación, se recrista-
liza el material en acetonitrilo, después de decolorar
la solución de recristalización con carbón activo.- --
Dos recristalizaciones más en acetonitrilo, proporcio-
nan material analíticamente puro, 2,9 g. (41%),
P. F. 120,5-122^oC.

268009



B.- Bromhidrato de 4-(3-pirrolidilmetilamino)quinazolina.

Una solución de 7,0 g. (0,02 moles) de 4-(1-dimetilamino-3-pirrolidilmetilamino)-6-bromoquinazolina en 150 ml. de etanol absoluto, se reduce con hidrógeno a una presión de tres atmósferas, en presencia de tres y media cucharadas de té de catalizador de níquel Raney.- La cantidad calculada de hidrógeno es absorbida en 23 horas.- El catalizador se filtra y se concentra el filtrado a presión reducida, resultando la separación de un sólido amorfo.- El sólido se disuelve en 50 ml. de metanol absoluto y el disolvente se destila mientras se mantiene el volumen de la solución, añadiéndole éter isopropílico hasta que la solución se vuelve turbia.- La solución turbia se enfría seguidamente a -20°C, precipitando 3,0 g. (48%) del producto deseado, P. F. 240-244°C.- Este producto crudo se recrystaliza en etanol de 95% para obtener el material analíticamente puro, P. F. 250,5-252°C. desc.

Este producto cuando se disuelve en HCl 0,1 N, exhibe máximos de absorción ultravioleta a 218 (14.450), 242 (11.100), 315 (14.150), y 328 mm. (14.100). Cuando se disuelve en hidróxido sódico 0,1 N los máximos de absorción ultravioleta se exhiben a 237 (8.250), 288 (6.260), 303 (5.700), 315 (7.070) y 327 mm. (5.470). Las cifras entre paréntesis son los coeficientes de extinción molar.

E J E M P L O XLII

Salicilato de 4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)quinazolina.

258009



A una solución de 12,1 g. (0,05 moles) de 4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)quinazolina en 75 ml. de acetonitrilo caliente, se añade una solución caliente de 6,9 g. (0,05 moles) de ácido salicílico disueltos en 35 ml. de acetonitrilo.- La solución resultante se calienta seguidamente a ebullición, se concentra hasta 70 ml. a la presión atmosférica, y se enfría a 0°C.- El sólido que se separa, se recoge y se seca al aire, proporcionando 18 g. de producto crudo, P. F. 162-163°C.- Se recristaliza en 150 ml. de acetonitrilo, obteniéndose 16,5 g. (87%) de material cristalino puro, P. F. 164-165°C.

Esta sal es única desde el punto de vista de que exhibe mayor actividad anti-inflamatoria sobre una base molar, que la forma de base libre de la 4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)quinazolina, en el ensayo del edema de la formalina en las ratas.

E J E M P L O XLIII

Benzoato de 4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)quinazolina.

A una solución caliente de 7,26 g. (0,3 moles) de 4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)quinazolina en 40 ml. de acetonitrilo, se añade una solución caliente de 3,66 g. (0,3 moles) de ácido benzoico en 30 ml. de acetonitrilo.- La solución se calienta en un recipiente abierto y se concentra hasta 50 ml.- El concentrado se enfría a 0°C, precipitando un sólido blanco que se recoge y se seca al aire para proporcionar 10,7 g. de producto, P. F. 122,5-126,5°C.- La recristaliza

268909



ción de este producto en 60 ml. de acetonitrilo propor-
ciona 9,6 g. (88%) de producto purificado,
P. F. 121-122,5°C.

E J E M P L O XLIV

5

4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)-2-hidroxiquinazolina

Una mezcla de 4,4 g. (0,025 moles) de 4-me-
toxi-2-hidroxiquinazolina (K.W. Breukink y P.E. Verka-
de, Recueil, 79, 443 (1960)) y 2,85 g. de 1-metil-3-pi-
10 rrolidilmetilamina en 40 ml. de n-butanol, se agita a
réflujo durante cuatro horas y media.- La solución se
concentra a vacío para proporcionar un residuo semejan-
te a resina, que solidifica al hervir con isopropanol.-
Los cristales blancos y densos se recogen y se recrista-
15 lizan por adición de acetato de isopropilo a una solu-
ción metanólica de éstos, para obtener 4,4 g. (68%) de
producto purificado, P. F. 220-221°C.- El producto es
soluble en álcali diluido y en ácido diluido.

20

E J E M P L O XLV

4-(1-metil-3-pirrolidilmetilamino)-2-metoxiquinazolina.

A una solución de 1,4 g. (0,046 moles) de -
sodio en 50 ml. de metanol anhidro, se añade una solu-
ción de 12,6 g. (0,046 moles) de 4-(1-metil-3-pirroli-
25 didilmetilamino)-2-cloroquinazolina en 50 ml. de metanol
anhidro.- La mezcla de reacción se pone a reflujo du-
rante cuatro horas y, a continuación, se destila el di-
solvente.- El residuo se suspende en benceno y se li-
bera de las sales inorgánicas por filtración.- El pro-
30 ducto deseado se obtiene por concentración de la solu-



268009

ción en benceno.

E J E M P L O XLVI

1-dimetilamino-3-pirrolidilmetanol.

5 Una suspensión de 27,9 g. (0,15 moles) de 1-
-dimetilamino-4-carbometoxi-2-pirrolidinona en 200 ml.
de tetrahidrofurano, se añade en pequeñas porciones a
una suspensión de 11,6 g. (0,30 moles) de hidruro de
litio y aluminio en 500 ml. de tetrahidrofurano.- La
10 mezcla se pone a reflujo durante tres horas y media y,
a continuación, se hidroliza el complejo insoluble por
adición gota a gota de 16,5 ml. (0,91 moles) de agua.-
El material insoluble se filtra seguidamente y se lava
dos veces con porciones de 300 ml. de etanol absoluto
15 hirviente.- Los filtrados de tetrahidrofurano y etanol
reunidos, se concentran a continuación, para obtener un
líquido que se destila a vacío por dos veces, para pro
porcionar el producto deseado.

E J E M P L O XLVII

20 6-metoxi-4-(3-pirrolidilmetoxi)quinoleína.

A una suspensión de 2,8 g. de emulsión de hi
druro sódico al 51,5% (0,06 moles) en 60 ml. de tolueno
seco, se añade, gota a gota, una solución de 8,7 g. (0,06
moles) de 1-dimetilamino-3-pirrolidilmetanol en 40 ml.
25 de tolueno seco.- Una vez completada la adición, se
pone la mezcla a reflujo durante media hora y, a conti
nuación, se añaden de una vez 9,65 g. (0,05 moles) de
6-metoxi-4-cloroquinoleína.- La mezcla se agita segui
damente a reflujo durante 48 horas, se enfría y se se
30 para el cloruro sódico precipitado.- A continuación,

268009



se recoge el producto procedente del filtrado transparente de tolueno, por extracción con tres porciones de 60 ml. de ácido clorhídrico 5 N.- Los extractos ácidos se reúnen, se lavan con éter y, seguidamente, se ajustan a pH 10-11 con hidróxido sódico acuoso al 20%, separándose el producto como un aceite.- Esta es la forma de base libre del deseado compuesto intermedio 1-dimetilamino-3-pirrolidilo.- Se recupera por extracción con éter y destilación del disolvente de los extractos. Este producto puede convertirse, si se desea, en la sal clorhidrato cristalina, disolviéndolo en etanol absoluto y tratando la solución etanólica con cloruro de hidrógeno anhidro.

Una solución de 0,02 moles de 6-metoxi-4-(1-dimetilamino-3-pirrolidilmetoxi)quinoleína (el material extraído con éter anteriormente) en 75 ml. de etanol absoluto, se reduce con hidrógeno a una presión de tres atmósferas, en presencia de tres y media cucharadas de té de catalizador de níquel Raney.- Después de la absorción de 0,01 moles de hidrógeno, se filtra el catalizador y se concentra el filtrado a presión reducida, para proporcionar el producto deseado.

E J E M P L O K L V I I I

6-metil-4-(3-pirrolidilmetoxi)quinazolina

Se repite el procedimiento del Ejemplo KLVII con substitución de la 6-metoxi-4-cloroquinoleína especificada en el ejemplo, por 6-metil-4-cloroquinazolina, y una cantidad equimolar del hidruro sódico especificado, por amida de litio.- Las condiciones del procedi-

268009



miento requeridas para esta transformación, son substancialmente las mismas que las indicadas en el Ejemplo - XLVII.

E J E M P L O X L I X

5 4-(3-pirrolidilmetilamino)-2-hidroxiquinazolina.

Se agita a reflujo durante cuatro horas y cuarto, una mezcla de 4,4 g. (0,025 moles) de 4-metoxi-2-hidroxiquinazolina y 3,50 g. de 1-dimetilamino-3-pirrolidilmetilamina en 40 ml. de butanol.

10 Seguidamente, se enfría la solución a la temperatura ambiente, se diluye con un volumen igual de butanol, y se añaden a ésta, 4 cucharadas de té de catalizador de níquel Raney hidrogenando la mezcla con agitación a la temperatura ambiente y a una presión de --
15 aproximadamente 3,16 kg/cm².- Después de que cesa la absorción de hidrógeno, se filtra el catalizador y se separa el disolvente del filtrado, por destilación a presión reducida.- El producto se recoge como un residuo amorfo.

20 E J E M P L O L

4-(3-pirrolidilmetilamino)-2-metoxiquinazolina

A una solución de 12,93 g. (0,065 moles) de 2,4-dicloroquinazolina en 200 ml. de benceno, se añade, a lo largo de un período de dos minutos, una solución
25 de 19,3 g. (0,135 moles) de 1-dimetilamino-3-pirrolidilmetilamina en 25 ml. de benceno.- La solución benecénica, a continuación, se lava por completo con agua y se seca sobre cristales de sulfato magnésico anhidro. Seguidamente, se añade cuidadosamente una solución de
30 1,5 g. de sodio en 60 ml. de metanol anhidro, a la so-

268009



5 lución bencénica seca, después de separar de ésta el -
agente desecante.- A continuación, se pone la mezcla
a reflujo durante cuatro horas, se lava de nuevo com-
pletamente con agua, se seca y se destila el disolven-
te a vacío.-

10 Después, se disuelve el residuo en 500 ml.
de etanol absoluto, se añaden a la solución 11 cucha-
radas de té de catalizador de níquel Raney y se hidro-
gena la suspensión a una presión de $4,21 \text{ kg/cm}^2$ de hi-
drógeno, hasta que se haya absorbido un ligero exceso
sobre 0,065 moles de hidrógeno.- El catalizador se se-
para por filtración y el filtrado se trata con carbón
decolorante, se separa el carbón y se concentra el fil-
trado hasta sequedad para obtener el producto deseado.

15

E J E M P L O L I

2-metil-4-(3-pirrolidilmetilamino)quinazolina.

20 0,143 moles de 2-metil-4-mercaptoquinazolina
y 2 proporciones moleculares con relación a ésta, de 1-
-dimetilamino-3-pirrolidilmetilamina, se colocan en un
matraz de fondo redondo, de 100 ml., equipado con un
condensador de reflujo, y se calientan en un baño de -
aceite a $110-115^{\circ}\text{C}$, durante un período suficiente para
consegur la completa licuación de la mezcla y hasta que
25 cesa el desprendimiento de sulfuro de hidrógeno.- Se-
guidamente, se enfría la mezcla, se disuelve en cloro-
formo, y se lava la solución clorofórmica una vez con
hidróxido sódico al 10% enfriado con hielo, para sepa-
rar cualquier 2-metil-4-mercaptoquinazolina sin reaccio-
30 nar.- La solución clorofórmica, se separa, se seca y

268009



el disolvente se destila a vacío.- A continuación, se disuelve el residuo en un litro de etanol absoluto y se hidrogena a 3,16 kg./cm², sobre aproximadamente 20 cucharadas de té de catalizador de níquel Raney.- Cuando cesa la absorción de hidrógeno, se filtra el catalizador y se concentra el filtrado hasta sequedad, teniendo especial cuidado de separar todos los constituyentes volátiles.

5

E J E M P L O L I I

10

A.- 7-cloro-4-(1-dimetilamino-3-pirrolidilmetilamino)quinoleína.

15

Se añade una solución de 3,7 g. de cloruro de hidrógeno en etanol, 25 ml., sobre una solución de 19,6 g. (0,1 moles) de 1-di-n-propilamino-3-pirrolidilmetilamina en 70 ml. de acetona.- Se añaden a la solución 18,8 g. (0,2 moles) de fenol, y se separa a vacío el disolvente.- A continuación, se añaden otros 7,6 g. (0,04 moles) de la amina anterior y 19,8 g. (0,1 moles) de 4,7-dicloroquinoleína.- El matraz que contiene la mezcla se agita y se calienta a 125°C durante 10 horas, y a 140°C durante otras 2 horas.- Después de un reposo durante la noche a la temperatura ambiente, se disuelve la mezcla en 100 ml. de metanol caliente y la solución se diluye con agua hasta turbidez.- A continuación, se ajusta a pH 14 con hidróxido sódico acuoso al 40%.- El aceite que se separa se extrae con éter, se lavan los extractos en éter con hidróxido sódico acuoso al 5%, se secan y se concentran, quedando un aceite residual que cristaliza por reposo o por tratamiento -

20

25

30



238009

con disolventes.

B.- Clórhidrato de 4-(3-pirrolidilmetilamino) quinoleína.

Una solución de 7,2 g. (0,02 moles) de 4-(1-
5 -di-n-propilamino-3-pirrolidilmetilamino)-7-cloroquino-
leína en 150 ml. de etanol absoluto, se agita con hidró-
geno a una presión de tres atmósferas, en presencia de
tres y media cucharadas de té de catalizador de níquel
Raney.- Después de la absorción de la cantidad de hi-
10 drógeno calculada (para separar los grupos cloro y di-
n-propilamino), se filtra el catalizador y se concen-
tra el filtrado a presión reducida, quedando un sólido
amorfo como residuo.- El residuo se disuelve en 50 ml.
de metanol absoluto y el disolvente se destila, mante-
15 niendo constante el volumen de la solución por adición
a ésta de éter isopropílico hasta que la solución se -
enturbia.- El producto deseado cristaliza por enfria-
miento y se recoge.

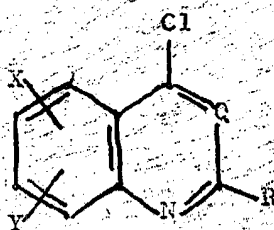
Aunque los ejemplos anteriores ilustran la
20 preparación de ciertas sales ácidas de adición, debe -
entenderse que se pueden preparar fácilmente, por los
métodos convencionales, otras sales ácidas de adición
de los diversos compuestos.- Son ejemplos de sales --
ácidas de adición útiles no tóxicas y farmacológicamen
25 te aceptables, los bromhidratos, iodhidratos, sulfatos,
fosfatos, maleatos, acetatos, citratos, succinatos, sa-
licilatos, tartratos y semejantes.

De manera semejante debe entenderse que, con
referencia a los grupos inferior alcohol e inferior al
30 quenilo como se indican en las fórmulas estructurales



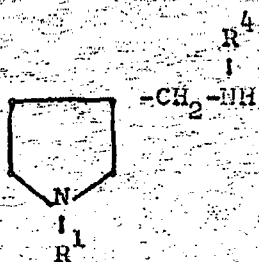
anteriores, son preferidos aquellos en los que el grupo contiene hasta cuatro átomos de carbono.

Como se ha indicado, los compuestos de la presente invención se pueden preparar por diversos métodos alternativos. - Un procedimiento preferido es -- por reacción de un compuesto de la fórmula:

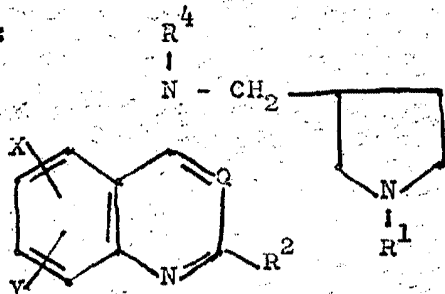


Compuesto XIX

con una 1-substituido-3-pirrolidilmetilamina de la fórmula:



20 en la cual los grupos X, Y, Q, R¹, R² y R⁴ son como se han definido antes, para producir 4-(1-substituido-3-pirrolidilmetilamino)quinazolininas y quinoleínas de la fórmula:



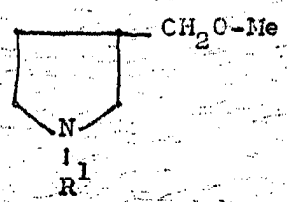
Compuesto XX

30 De una manera similar se pueden preparar 4-



(1-substituido-3-pirrolidilmetoxi)quinazolinas y quino
leínas, por reacción del compuesto XIX con un alcóxido
de metal alcalino de la fórmula:

5



en la cual Me es un metal alcalino seleccionado, prefe
10 riblemente, del grupo consistente en sodio, potasio y
litio.- La reacción se efectúa, preferiblemente, en -
condiciones anhidras y en un disolvente inerte.

Esta solicitud, que corresponde a la presen
tada en E.U.A., el 9 de Junio de 1960, bajo el Nº 34877
15 y 10 de Marzo de 1961, Nº 94710, se acoge a los benefi
cios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propie
dad Industrial.

20

- N O T A -

25

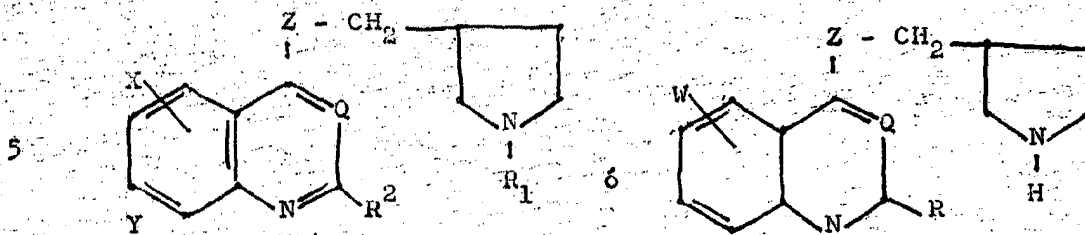
Los puntos de invención propia y nueva que
se presentan para que sean objeto de ésta Patente de -
Invención en España, por VEINTE años, son los siguien
tes:

30

- 1º.- Un procedimiento para preparar quino-



leínas y quinazolinas 4-sustituídas que tienen las fórmulas



donde W es hidrógeno, metilo o alcoxi inferior; X es hidrógeno, halógeno, metilo o alcoxi inferior; Y es hidrógeno o halógeno; Z es oxígeno, imino o metil imino; Q es nitrógeno; metenilo o metil metenilo; R¹ es alcoholo inferior, fenil alcoholo inferior, alcoholeno inferior, o hidroxil alcoholo inferior; R² es hidrógeno, hidroxil, metoxil, cloro, metilo o mercapto; R es hidrógeno, hidroxil, metoxil o metilo; y sales por adición de ácido de dichos compuestos, farmacológicamente aceptables; caracterizado por hacer reaccionar una 3-pirrolidil-metilamina o un 3-pirrolidil metóxido de metal alcalino que lleve un grupo alcoholo inferior, fenil alcoholo inferior, alcoholeno inferior- hidroxil alcoholo inferior o dialcoholilamino en el átomo de nitrógeno del anillo de pirrolidina, con una quinoleína o quinazolina adecuadamente sustituida que lleve un sustituyente en la posición 4 que, en las condiciones de la reacción, pueda ser sustituido por un grupo 3-pirrolidilmetilamino o un grupo 3-pirrolidilmetoxil; hacer reaccionar luego el producto resultante, cuando contiene un grupo dialcoholilamino en el átomo de nitrógeno del anillo de pirrolidina, con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación y, opcionalmente, hacer reaccionar

10

15

20

25

30

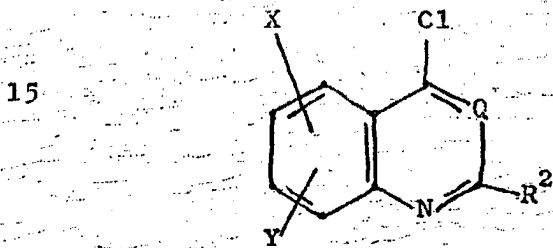


el producto resultante con un ácido elegido para dar -
una sal farmacologicamente aceptable por adición de --
ácido.

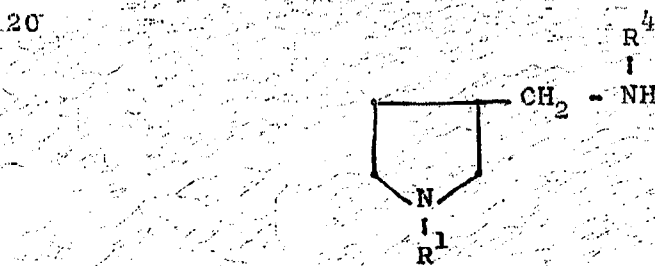
29- El procedimiento según el punto 19, ca
5 racterizado porque el sustituyente reemplazable en la
posición 4 es un átomo de halógeno, un grupo mercapto
o un grupo fenoxi.

39.- El procedimiento de los puntos 19 ó 29,
caracterizado porque el metal alcalino es sodio, pota-
10 sio o litio.

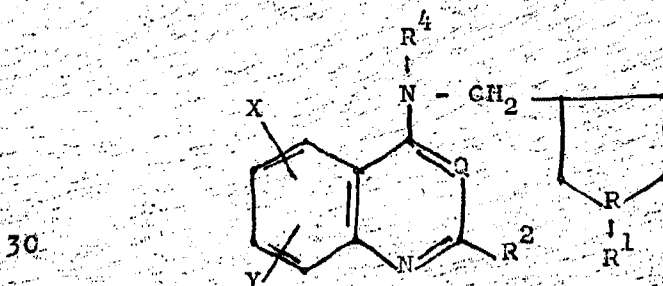
49.- El procedimiento del punto 19, caracte
rizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un pirrolidilmetilamino 1-sustituido de la fórmula



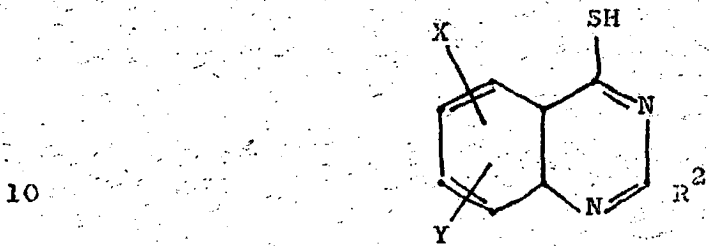
25 para formar un compuesto que tiene la fórmula





en cuyas fórmulas X, Y, Q, R¹ y R² son como se definen en el punto 12 y R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

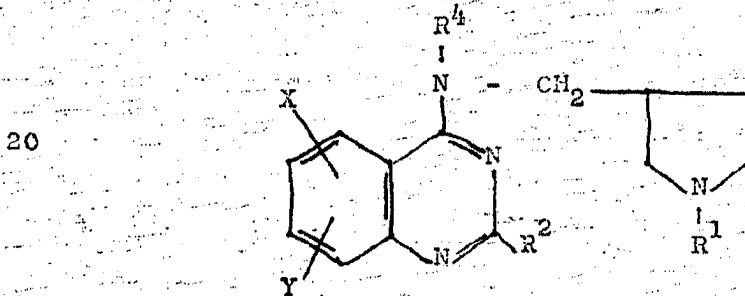
52.- El procedimiento del punto 12, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con una pirrolidimetilamina 1-sustituida de la fórmula

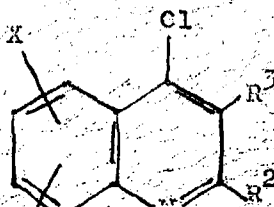


para formar un compuesto de la fórmula



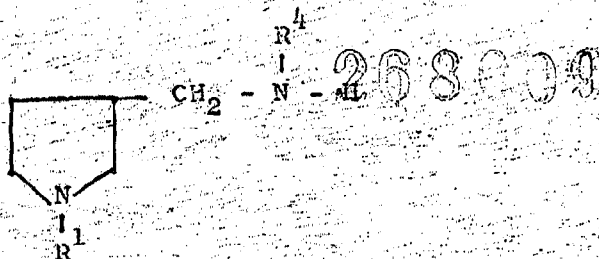
25 en el cual en las citadas fórmulas X, Y, R¹ y R² son como se han definido en el punto 12 y R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

62.- El procedimiento según el punto 12, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

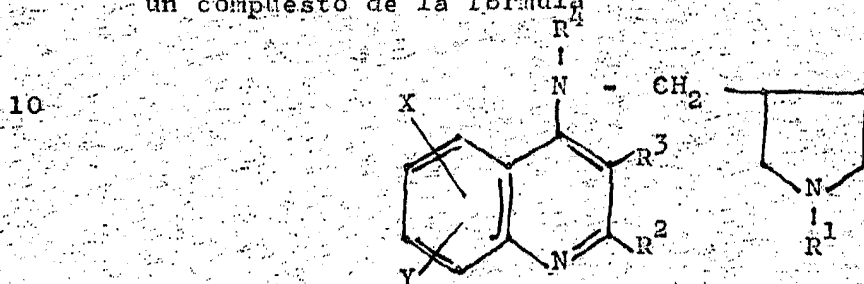




con una pirrolidilmetilamina 1-sustituída de la fórmula



en presencia de un fenol y un ácido mineral para formar un compuesto de la fórmula

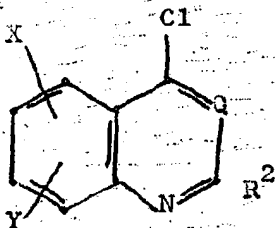


15 en el cual, en las fórmulas anteriores, X, Y, R¹ y R² son como se han definido en el punto 1º y R³ y R⁴ son, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

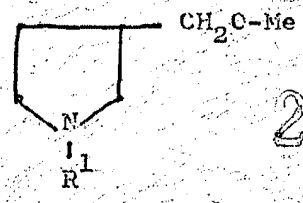
7º.- El procedimiento del punto 1º, caracterizado por hacer reaccionar una 4-fenoxiquinoleína con una 3-pirrolidilmetilamina 1-sustituída en presencia de un ácido mineral para formar una 4-(1-sustituída-3-pirrolidilmetilamino)-quinoleína.

8º.- El procedimiento según el punto 1º, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

25 mula

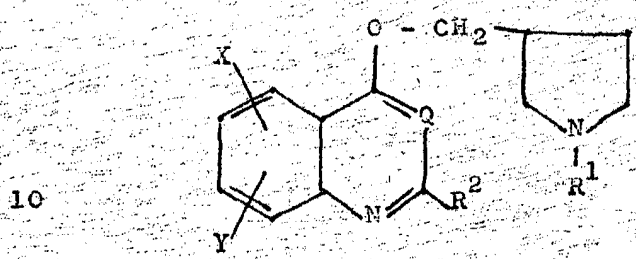


30 con un alcoxido de metal alcalino de la fórmula



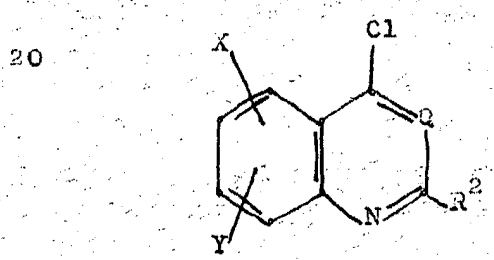
268009

5 para formar un compuesto de la fórmula

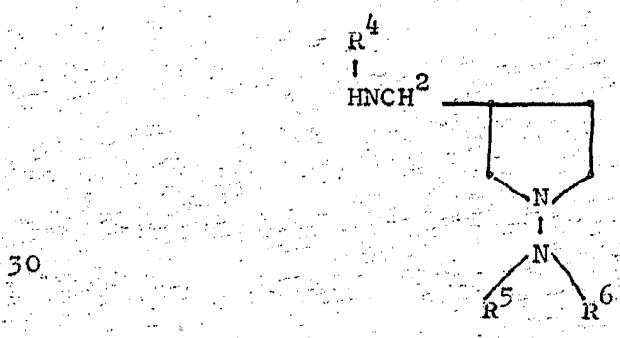


15 en el cual, en las fórmulas anteriores, X, Y, Q, R¹ y R² son como se definen en el punto 12 y Me es un metal alcalino elegido de entre el sodio, el potasio y el litio.

99.- El procedimiento según el punto 19, - caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

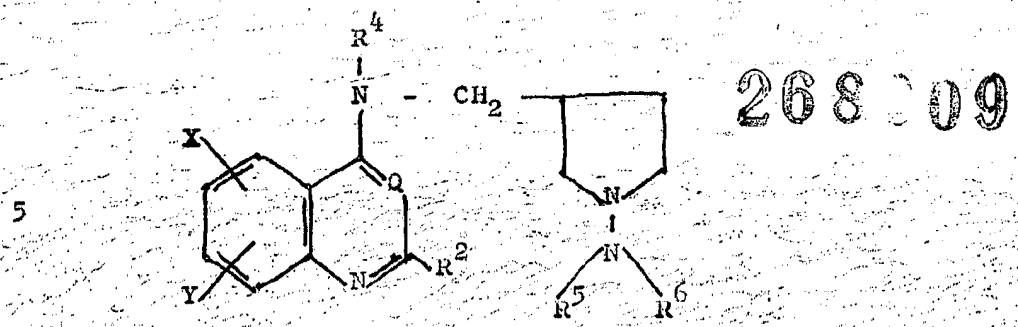


25 con un compuesto de la fórmula

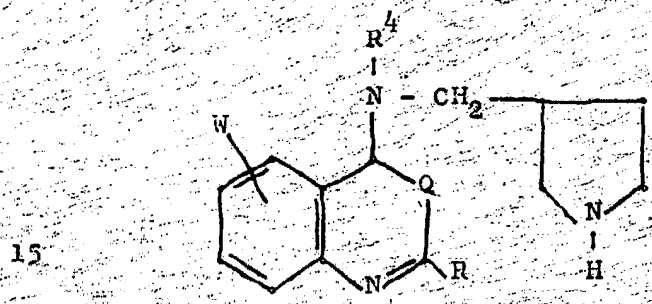




para producir un compuesto de la fórmula

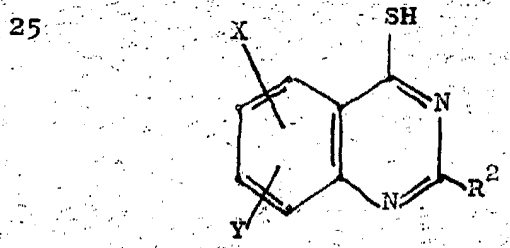


10 y hacer reaccionar dicho compuesto con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrógenación para formar un compuesto de la fórmula

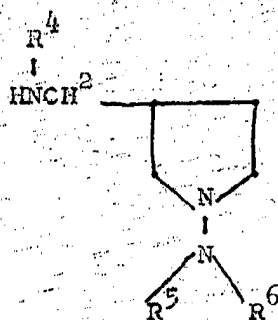


20 en el cual, en las fórmulas anteriores, Q, W, X, Y, R y R² son como se definen en el punto 1º, R⁴ de un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y R⁵ y R⁶ son independientemente radicales de hidrocarburo alifático inferior que tienen hasta 4 átomos de carbono.

10º.- El procedimiento según el punto 1º, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

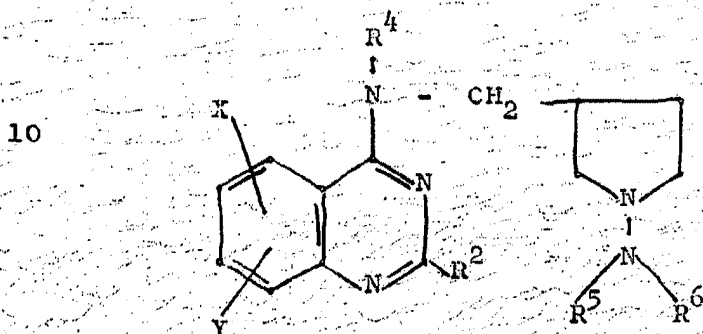


30 con un compuesto de la fórmula

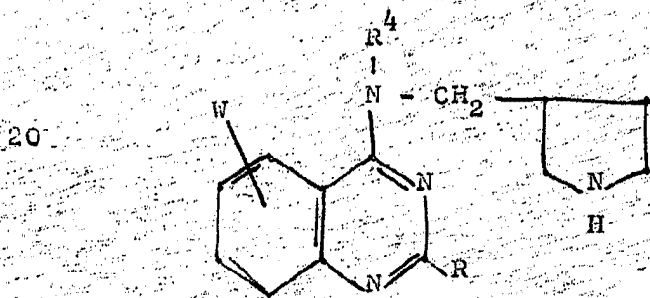


268009

para producir un compuesto de la fórmula



15 y hacer reaccionar dicho compuesto con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación para formar un compuesto de la fórmula



25 en el cual en las fórmulas anteriores W, X, Y, R y R² son como se han definido en el punto 10, R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y R⁵ y R⁶ son independientemente radicales de hidrocarburo alifático inferior que tienen hasta 4 átomos de carbono.

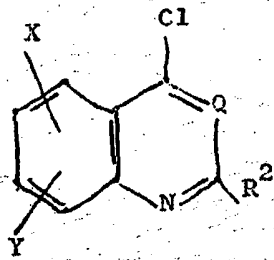
30 110.- El procedimiento según el punto 10, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la



fórmula

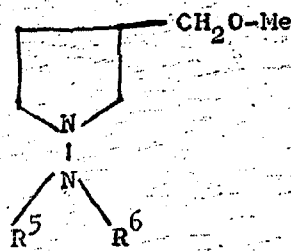
268009

5



con un alcóxido de metal alcalino de la fórmula

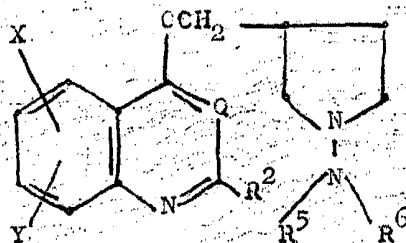
10



para dar un compuesto de la fórmula

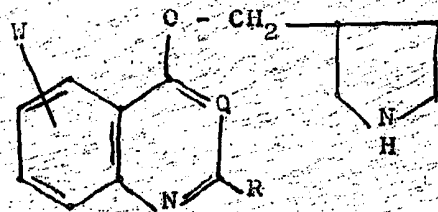
15

20



y hacer reaccionar dicho compuesto con hidrógeno en --
presencia de un catalizador de hidrogenación, para for-
mar un compuesto de la fórmula

25



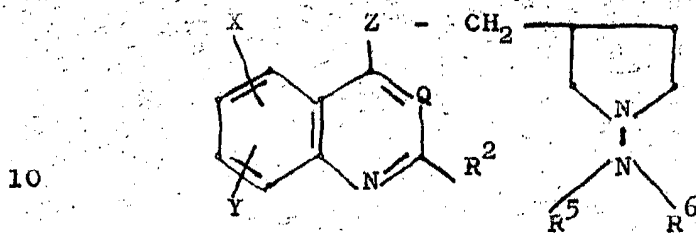
30

donde Q, W, X, Y, R y R² son como se definen en el pun-
to 19; R⁵ y R⁶ son independientemente radicales de hi-

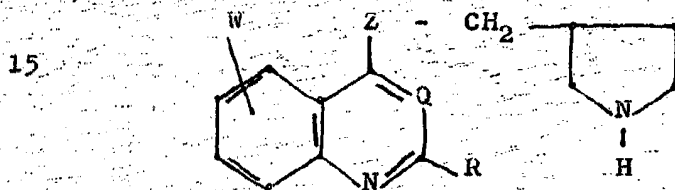


drocarburo alifático inferior que tienen hasta 4 átomos de carbono y Me es un metal alcalino elegido de entre sodio, potasio o litio.

129.- El procedimiento del punto 12, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación para producir un compuesto de la fórmula



donde en cada una de las fórmulas anteriores W, O, X, Y, Z, R y R² son como se definen en el punto 12; y R⁵ y R⁶ son independientemente radicales hidrocarburo alifático inferior con hasta 4 átomos de carbono.

130.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR QUINOLEINAS Y QUINAZOLINAS 4-SUSTITUIDAS.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

268009

-7 DIC



Esta Memoria consta de sesenta hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

-7 DIC. 1961

P. A.

Alberto de Ezabara

Por Poder.