

197675

PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 2722/1+3.



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevas quinoxalinas"

=====

SOLICITANTES: C I B A, Société Anonyme, domiciliada en  
BASILEA, Suiza.

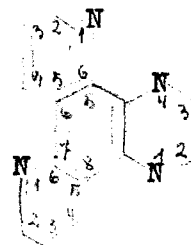
=====

Forma objeto de la presente invención la obtención  
de quinoxalinas 5,6,7,8-dipirido-(5',6',2'',3'')- y  
5,6,7,8-dipirido-(5',6',5'',6'')-, con los núcleos de las  
fórmulas

5.



resp.



especialmente de dipiridoquinoxalinas di o tetrahidrogenadas



197675

10. en el ciclo diheteroatómico, así como de sus sales. Los citados compuestos pueden estar sustituidos, tanto en el ciclo quinoxalínico, como también en ambos ciclos piridínicos especialmente por radicales de alquilo o arilo.

15. Se obtienen los nuevos compuestos, si se pone en reacción, una 4,7 respectivamente una 1,7-fenantrolina que muestra en posición "5" y "6" sendos sustituyentes susceptibles de ser reemplazados por un grupo amino, con una diamina alifática diprimaria, cuyos grupos amino están situados junto a los átomos vecinos de carbono.

20. Como materias primas se utilizan especialmente 4,7 respectivamente 1,7-fenantrolinas que muestran en posición "5" y "6" un grupo oxi u oxo, en primer lugar la 5,6-dioxi-1,7 y la 4,7-fenantrolina, así como la 1,7 y la 4,7-fenantrolina-5,6-quinona.

25. Sobre dichas fenantrolinas se hacen reaccionar preferentemente etileno-1,2-diamina, o además, por ejemplo, también las siguientes diaminas alifáticas: 1,2-diamino-propano; 1,2-diamino-butano; 2,3-diamino-butano; o la 1-fenilo-etileno-1,2-diamina.

30. Estas diaminas pueden formarse también durante la reacción, es decir, en lugar de las diaminas citadas pueden utilizarse también sus N-derivados, susceptibles de reaccionar en el transcurso de la reacción como diaminas libres, o que como tales pueden ser puestas en reacción, por ejemplo etilenurea. Las diaminas citadas pueden ponerse también en reacción en forma de sus mono o bisales.

35. Las 5,6-quinonas fenantrolínicas empleadas como materias primas según la presente invención, pueden obtenerse

197675 - 3 -



por ejemplo de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente española nº 197.656 . Partiendo de estas quinonas, se obtienen los 5,6-dioxi-compuestos por medio de agentes reductores.

40. En la reacción realizada según la invención, con compuestos del tipo de las dioxi-fenantrolinas, se obtienen las tetrahidro-quinoxalinas. En cambio, en la reacción con quinonas fenantrolínicas pueden aislarse tetra-hidro-quinoxalinas y quinoxalinas, formándose estos dos tipos de compuestos muy probablemente por medio de desproporción de las dihidro-quinoxalinas esperadas que también permiten aislarlas bajo determinadas condiciones.

45. Puede realizarse la reacción en presencia o ausencia de diluyentes orgánicos o inorgánicos, tales como alcoholes, cetonas, hidrocarburos, ésteres, ácidos o agua. Puede trabajarse a temperatura normal o aumentada, en recipientes abiertos, o cerrados a presión. Según las condiciones del ensayo pueden emplearse catalizadores o agentes de condensación.
50. En la reacción con las quinonas conviene eventualmente el empleo simultáneo de agentes reductores. Resulta posible realizar también la reacción, eliminando durante la misma el agua que se forme, según los métodos físicos usuales.

55. Según sea el método de trabajo, se obtienen las nuevas quinoxalinas en forma de bases o en forma de sus sales. Partiendo de las bases se pueden preparar sus sales, tales como por ejemplo las sales de los ácidos halogenohídricos del ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico, sulfocianhídrico, acético, propiónico, oxálico, málico, cítrico, benzóico, metanosulfónico, etanosulfónico, oxietanosulfónico, benzolsulfónico o toluolsulfónico.
60. .
65. .

197675 - 4 -

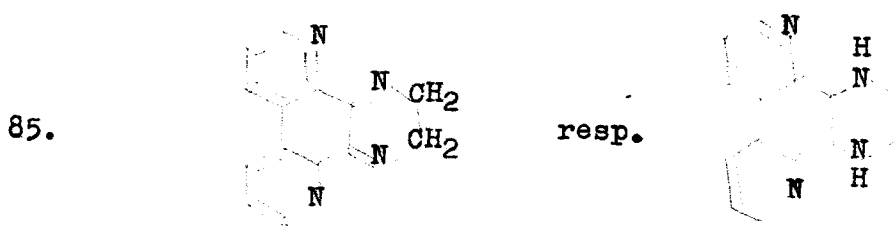


Las nuevas quinoxalinas obtenidas con el procedimiento descrito poseen valiosas propiedades terapéuticas. Así, por ejemplo, muestran particularmente efectos carcinolíticos y además antiparasitarios. Pueden aplicarse como medicamentos o bien como productos intermedios para la preparación de los mismos. Particularmente valiosas son las dipiridoquinoxalinas, obtenidas en la reacción de 5,6-quinonas 4,7 o 1,7-fenantrolínicas con etileno-1,2-diamina.

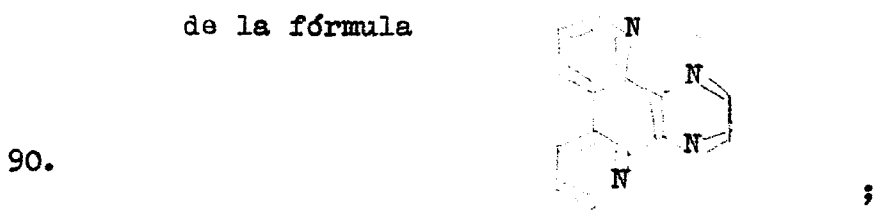
En los siguientes ejemplos se describe la invención más detalladamente, sin limitar por ello su alcance. Entre parte en peso y parte volumétrica existe en estos ejemplos la misma relación que rige entre gramo y centímetro cúbico. Las temperaturas se indican en centígrados.

EJEMPLO 1.

20 partes en peso de 5,6-quinona 4,7-fenantrolínica se disuelven en 1000 partes vol. de metanol y se agregan 6 partes en peso de etilendiamina. Rápidamente se inicia la reacción, muy probablemente formándose primero 5,6,7,8-dipirido-(5',6',2'',3'')-dihidro-quinoxalina, de la fórmula



Después se evapora. Mediante recristalización en metanol pueden aislarse del residuo los siguientes dos productos: el uno está representado por la 5,6,7,8-dipirido-(5',6',2'',3'')-quinoxalina de la fórmula



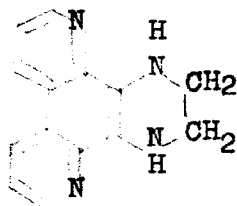
197675

- 5 -



conviene recristalizarla ulteriormente en metanol, teniendo un punto de fusión a 270° C. El otro producto está representado por la 5,6,7,8-dipirido-(5',6',2'',3'')-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina, de la fórmula

95.



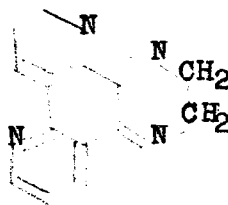
siendo fácilmente soluble en éster acético y benzol y fundiendo a 187° C.

EJEMPLO 2.

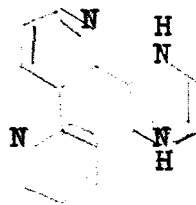
100.

5 partes en peso de 5,6-quinona 1,7-fenantrolínica se disuelven en 300 partes vol. de alcohol etílico abs. y en caliente se agregan 1'5 partes en peso de etilenodiamina. En seguida se presenta la reacción, cambiando de color. Se forma primero muy probablemente la 5,6,7,8-dipirido-(5',6',5'',6'')-dihidro-quinoxalina, de la fórmula

105.



resp.



Se evapora hasta 80 partes vol. La 5,6,7,8-dipirido-(5',6',5'',6'')-quinoxalina precipitada tiene, después de recristalizarla en metanol, un punto de fusión a 302-303° C., con la fórmula

110.

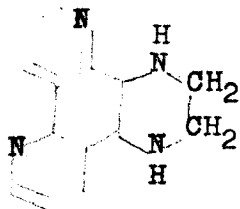


197675

- 6 -



Concentrando más la lejía madre, puede obtenerse la 5,6,7,8-dipirido-(5',6',5'',6'')-tetrahidro-quinoxalina, de la fórmula



115. que funde a 171° C.

EJEMPLO 3.

A una suspensión de 3 partes en peso de 5,6-dioxi-4,7-fenantrolina en 250 partes vol. de metanol hirviendo, se agrega una solución de 1'5 partes en peso de etilenodiamina

120. en 10 partes de metanol. Para completar la reacción se calienta aún durante 1/4 de hora a 70° C. Luego se evapora en el vacío hasta 50 partes vol. Al enfriar se precipita la 5,6,7,8-dipirido-(5',6',2'',3'')-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina descrita en el ejemplo 1, en forma de cristales rojizos;

125. éstos se recristalizan en un poco de benzol y funden a 187° C.

La 5,6-dioxi-4,7-fenantrolina empleada como materia prima, puede obtenerse de la siguiente manera:

1 parte en peso de 5,6-quinona 4,7-fenantrolínica se disuelve en 100 partes vol. de metanol y, adicionando 1 parte en peso de catalizador de níquel, se hidrogena a la

130. temperatura del ambiente. Se absorben 90 partes vol. de hidrógeno. Después se calienta la solución hasta la ebullición se separa por filtración a succión el catalizador y se evapora hasta 20 partes vol. Al enfriar se precipita la

135. 5,6-dioxi-4,7-fenantrolina en forma de hojitas que tienen brillo de plata y funden a 240° C.

EJEMPLO 4.

30 partes en peso de 5,6-quinona 1,7-fenantrolínica

197675 - 7 -



140. se disuelven en caliente en 1000 partes vol. de metanol y se adicionan 15 partes en peso de etilenodiamina. En seguida se inicia la reacción con cambio de color. Se evapora hasta 400 partes vol. precipitándose la 5,6,7,8-dipirido-(5',6',5'',6'')-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina descrita en el ejemplo 2, en forma de cristales amarillos que, recristalizados en benzol, funden a 171<sup>o</sup> C.

Concentrando aún más la solución metanólica, se puede obtener la 5,6,7,8-dipirido-(5',6',5'',6'')-quinoxalina que se cristaliza mejor en poco metanol, teniendo un punto de fusión a 302-303<sup>o</sup> C.

150.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye su esencia y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS QUINOXALINAS"; caracterizándose por lo siguiente:

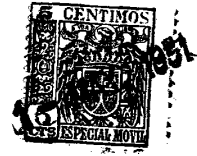
160. 1<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de nuevas quinoxalinas, caracterizado porque se pone en reacción una 4,7 respectivamente una 1,7-fenantrolina que muestra en posición "5" y "6" sendos sustituyentes susceptibles de ser reemplazados por un grupo amino, con una diamina alifática diprimaria, cuyos grupos amino están situados junto a los átomos vecinos de carbono.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizándose porque se ponen en reacción 5,6-dioxi-4,7 o bien 1,7-fenantrolinas con etileno-1,2-diaminas.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 1<sup>a</sup>,

197675

- 8 -



170. caracterizado porque se ponen en reacción 5,6-quinonas 4,7 o bien 1,7-fenantrolínicas con etileno-1,2-diaminas.

4ª.= Procedimiento según reivindicaciones 1ª - 3ª, caracterizado porque se pone en reacción con etileno-1,2-diamina.

175. 5ª.=Procedimiento, según reivindicaciones 1ª, 2ª y 4ª, caracterizado porque se emplea como materia prima la 5,6-dioxi-4,7-fenantrolina.

6ª.= Procedimiento según reivindicaciones 1ª, 2ª y 4ª, caracterizado porque se emplea como materia prima la

180. 5,6-dioxi-1,7-fenantrolina.

7ª.= Procedimiento según reivindicaciones 1ª, 3ª y 4ª, caracterizado porque se emplea como materia prima la 5,6-quinona 4,7-fenantrolínica.

185. 8ª.= Procedimiento según reivindicaciones 1ª, 3ª y 4ª, caracterizado porque se emplea como materia prima la 5,6-quinona 1,7-fenantrolínica.

9ª.= Procedimiento para la obtención de nuevas quinoxalinas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 5 MARZO 1951

C I B A, Société Anonyme.

P.P. de J. GOMEZ ACEBO y MODET