

348550



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New
Jersey, EE. UU.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE COMPUESTOS DE QUINOXALINA".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 605.206 del 28-12-66.

22 DIC-1967



1

5

10

15

20

25

30

Este invento se refiere a nuevos compuestos de quinoxalina y a métodos para su preparación.

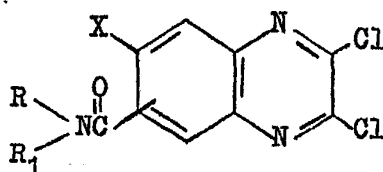
Aunque son conocidos ciertos compuestos de quinoxalina, especialmente los que han sido utilizados como colorantes, fungicidas y bactericidas, se ha hallado que un grupo selecto de compuestos de quinoxalina desconocido hasta ahora posee la propiedad única de inhibir la secreción gástrica en los mamíferos. Los productos preferidos con anterioridad y actualmente utilizados para controlar la acidez gástrica son principalmente agentes anticolinérgicos o antiácidos. Los agentes anticolinérgicos tienen el inconveniente de que actúan mediante o a través del sistema nervioso bloqueando los impulsos de los nervios a las células de la mucosa gástrica responsable de la secreción de ácido. Debido a su efecto sobre el sistema nervioso, los agentes anticolinérgicos no son específicos, afectando además a otros mecanismos secretores del organismo, así como a otras funciones que dependen en su totalidad o en parte de la estimulación por el sistema nervioso. Por otra parte, los compuestos antiácidos tienen una eficacia limitada ya que actúan solamente neutralizando el ácido después de haber sido segregado al estómago, y además, tienen una actividad de muy corta duración.

Los compuestos de quinoxalina de este invento no actúan por ninguno de los mecanismos anteriores y por lo tanto constituyen una nueva solución a la inhibición de la acidez ya que controlan la producción de ácido a nivel celular de la mucosa gástrica. Los estudios farmacológicos indican que las quinoxalinas de este invento producen la inhibición a nivel enzimático y además son eficaces para inhibir la



1 secreción gástrica estimulada por la histamina, importante
propiedad no compartida con los otros tipos de inhibidores
de los ácidos gástricos.

5 Los nuevos compuestos de este invento que poseen es-
ta propiedad hasta un grado notable son los derivados de
2,3-dicloroquinoxalina que contienen en la posición 5 ó 6
un grupo carbamoilo sustituido y que pueden contener sus-
tituyentes adicionales en la posición 7 cuando el radical
carbamoilo sustituido se encuentra en la posición 6. Estos
10 compuestos pueden ser descritos por la fórmula general:



Fórmula 1

15 donde X representa solamente hidrógeno cuando el radical car-
bamoilo se encuentra en la posición 5 e hidrógeno, alquilo
inferior, alcoxilo inferior y halógeno cuando el radical
carbamoilo se encuentra en la posición 6 y R es hidrógeno y
R₁ o bien R y R₁ pueden representar cada uno de ellos los
20 siguientes radicales:

- alquilo inferior (lineal, ramificado o cíclico)
- fenilhidroxialquilo inferior
- haloalquilo inferior
- dialquil(inferior)aminoalquilo(inferior)
- 25 acilaminoalquilo(inferior)
- hidroxialquilo(inferior)
- dihidroxialquilo(inferior)
- alcoxi(inferior)alquilo(inferior)
- aciloxialquilo(inferior) o
- 30 alquilo inferior sustituido con un heterociclo de 5



- 1 6 ó 6 miembros, conteniendo uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno
- dialquil(inferior)aminofenilo
- 5 mono o dihalofenilo
- mono o dialcoxi(inferior)fenilo
- mono o dialquil(inferior)fenilo
- hidroxialquil(inferior)fenilo
- alquil(inferior)halofenilo
- 10 alquil(inferior)alcoxi(inferior)fenilo
- alcoxi(inferior)halofenilo
- alquenilo
- alquinilo o
- un heterociclo de 5 ó 6 miembros, teniendo por lo menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno
- 15 o bien R y R₁ pueden estar unidos entre sí para formar un grupo heterocíclico que puede contener un heteroátomo seleccionado entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno además del heteroátomo nitrógeno unido a la función carbonilo y el heterogrupo formado puede estar sustituido con un grupo hidroxilo o alquilo inferior.
- 20 Cuando X representa halógeno están incluidos el cloro, el bromo y el flúor; cuando representa alquilo inferior, se incluyen los grupos metilo, etilo, propilo y butilo; y cuando representa alcoxilo inferior, se incluyen los grupos metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.
- 25 Además, R y/o R₁ pueden ser un grupo fenilo sustituido con un radical dialquil(inferior)amino tal como dimetilamino o dietilamino; o el grupo fenilo puede estar susti-
- 30



1 tuído con un radical hidroxialquilo inferior tal como hidroxietilo, hidroxipropilo, o hidroxibutilo.

5 R y/o R₁ pueden representar alquilo inferior, incluyendo por ejemplo metilo, etilo, propilo, isobutilo y hexilo. Este grupo alquilo inferior puede estar sustituido además

10 con un átomo de halógeno tal como cloro o bromo; un radical dialquil(inferior)amino, por ejemplo dimetilamino o dietilamino; un radical acilamino representado por benzoilamino y alcanoil(inferior)amino, siendo ejemplos particulares de este último los grupos acetilamino, propionilamino y butirilamino; un grupo alcoxilo como metoxi, etoxi o propoxi; o un radical aciloxi como benzoiloxi, acetiloxi, propioniloxi o butiriloxi. El grupo alquilo también puede estar sustituido por tener unido a uno de los átomos de carbono un radical heterocíclico de 5 ó 6 miembros, tal como

15 piridilo, pirimidinilo, piperidilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, metilpiperazino, imidazolilo, morfolino, tiomorfolino, tetrahidrofuranilo y similares.

20 R y/o R₁ también pueden representar un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos hidroxilo, en cuyo caso R y/o R₁ pueden ser hidroxietilo, hidroxipropilo, 1-metil-2-hidroxietilo, dimetilhidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo, etc. Además, R y/o R₁ pueden ser un grupo alquilo inferior disustituido tal como fenilhidroxietilo o fenilhidroxipropilo, en cuyo caso los grupos fenilo e hidroxilo pueden estar en el mismo o en diferentes átomos de carbono de la cadena alquílica.

25

30 Además, R y/o R₁ pueden ser un grupo fenilo sustituido con un halógeno como cloro o bromo; un grupo alcoxilo inferior como metoxi, etoxi o propoxi; un radical alquilo in-



1 ferior como metilo, etilo, propilo y butilo; o el grupo fe-
nilo puede estar disustituído con dos cualquiera de los sus-
tituyentes mencionados que pueden ser iguales o diferentes.

5 R y/o R₁ también pueden ser un grupo cicloalquilo in-
ferior tal como ciclopropilo o un hidrocarburo alifático no
saturado tal como alquenilo, por ejemplo 3-butenilo, 2-bu-
tenilo, alilo y metáilo o alquinilo, por ejemplo propinilo,
2-butinilo o 3-butinilo.

10 En el caso de que R y/o R₁ sean un radical heterocí-
clico son ejemplos los radicales piridilo y tiazolilo, iso-
tiazolilo, imidazolilo, pirimidinilo y piperidilo.

15 Son ejemplos del caso en que R y R₁ estén unidos en-
tre sí para formar un heterociclo los radicales morfolino,
tiomorfolino, piperidino, piperazino e imidazolilo, hidro-
xipiperidino y metilpiperazino.

20 Aunque R y R₁ pueden representar sustituyentes igua-
les o distintos, una realización preferida es aquélla en la
que X es hidrógeno y R y R₁ son radicales diferentes uni-
dos al grupo carbamoilo en la posición 6 y especialmente
cuando R y X son ambos hidrógeno y R₁ es un sustituyente de
uno de los grupos antes descritos. Un compuesto especial-
mente útil de la clase representada por la Fórmula 1 es la
6-(hidroxialquil(inferior)carbamoil)-2,3-dicloroquinoxalina
y, más específicamente, la 6-(2-hidroxietilcarbamoil)-2,3-
25 dicloroquinoxalina.

30 Los nuevos compuestos de este invento pueden ser pre-
parados ventajosamente poniendo en íntimo contacto una ami-
na apropiadamente sustituida con 6-clorocarbonil-2,3-diclo-
roquinoxalina o 6-clorocarbonil-7-(haloalquil(inferior) o
alcoxi)-2,3-dicloroquinoxalina.



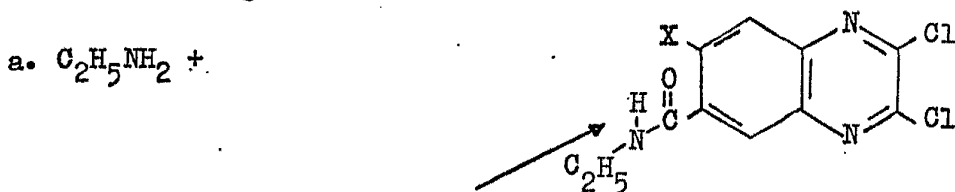
1

Para mayor simplicidad, la discusión que sigue de los procedimientos se refiere a las 6-carbamoil(sustituído)-2,3-dicloroquinoxalinas, aunque es igualmente aplicable a las 5-carbamoil(sustituído)-2,3-dicloroquinoxalinas.

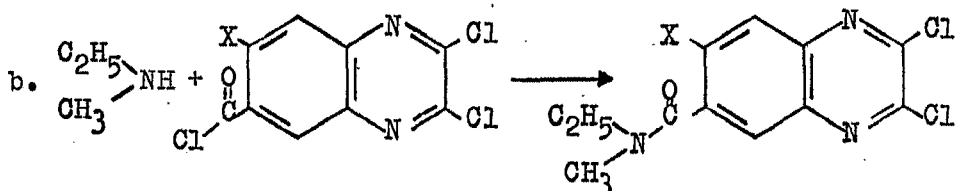
5

La reacción puede ser representada esquemáticamente de la forma siguiente:

10



15



20

donde X representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior. El sustituyente resultante en el carbonilo de la posición 6 de la 2,3-dicloroquinoxalina depende por completo del tipo de amina utilizado como reactivo de partida.

25

Aunque la representación esquemática anterior describe especialmente la preparación de 2,3-dicloroquinoxalinas en las que el radical carbamilo se encuentra en la posición 6, debe entenderse que si se emplea 5-clorocarbonil-2,3-dicloroquinoxalina, la quinoxalina formada contendrá el radical carbamilo en la posición 5, en cuyo caso X es hidrógeno.

30



1 Por lo tanto, puede verse que si se emplea una amina
primaria como en "a", se forma una 2,3-dicloroquinoxalina
o 7-(halo, alquil(inferior) o alcoxi)-2,3-dicloroquinoxalina,
conteniendo en la posición 6 un radical carbamoilo mono-
5 sustituído. Cuando se emplea una amina secundaria como en
"b", se forma una 2,3-dicloroquinoxalina disustituída o
7-(halo, alquil(inferior) o alcoxi)-2,3-dicloroquinoxalina,
en cuya posición 6 se encuentra unido un radical carbamoi-
lo disustituído, siendo los sustituyentes iguales o distin-
10 tos, según sean los sustituyentes de la amina. Asimismo,
cuando se emplea un compuesto heterocíclico que contiene
en el anillo un átomo de nitrógeno unido a un hidrógeno
reemplazable, se forma una 2,3-dicloroquinoxalina o una
7-(halo, alquil(inferior) o alcoxi)-2,3-dicloroquinoxalina,
15 en cuya posición 6 se encuentra unido un grupo carbamoilo
en el que el átomo de nitrógeno unido al carbono de la fun-
ción carbonilo forma parte integrante de un anillo hetero-
cíclico.

 Además, si la amina de partida tiene un segundo sus-
20 tituyente básico en la molécula, resultará evidente para
los expertos en la técnica que las nuevas quinoxalinas pue-
den ser aisladas en forma de base libre o de sal de adición
con ácidos, por ejemplo en forma de hidrocloruro, citrato
o sulfato.

25 De la descripción anterior puede deducir el profesio-
nal que puede prepararse una amplia variedad de 5- o 6-car-
bamoil(sustituído)-2,3-dicloroquinoxalinas o 6-carbamoil-
(sustituído)-7-(halo, alquil(inferior) o alcoxi)-2,3-diclo-
roquinoxalinas de acuerdo con el procedimiento antes descri-
30 to, utilizando aminas conocidas que además de tener por lo



1 menos un átomo de hidrógeno reemplazable, contienen cadenas laterales variables.

5 Aunque la temperatura no es un factor crítico o limitativo en este procedimiento, una realización preferida consiste en llevar a cabo la reacción a la temperatura ambiente, aunque pueden emplearse temperaturas más altas o más bajas.

10 Aunque en la realización preferida se emplean medios disolventes, no siempre es necesario y la reacción se produce en su ausencia. No obstante, entre los disolventes adecuados que pueden ser usados se encuentran el dioxano, el éter, el benceno, el tetrahidrofurano, el tolueno y similares.

15 Los nuevos compuestos de este invento inhiben eficazmente la secreción de ácidos durante un periodo de horas. Por esta razón los compuestos de quinoxalina de este invento son de especial valor en la profilaxis y tratamiento de las úlceras pépticas. Aunque la dosis preferida es función del compuesto específico utilizado y de las condiciones individuales, generalmente los compuestos de este invento se administran en una dosis diaria total comprendida entre unos 20 0,5 mg y 500 mg, siendo la dosis preferida la comprendida entre 1 y 100 mg, aproximadamente. A las dosis recomendadas, estos compuestos presentan una relación terapéutica muy favorable.

25 Como los compuestos considerados dentro de los límites de este invento son eficaces cuando se administran por vía oral, pueden ser formulados en cualquier forma adecuada de dosis oral, por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, suspensiones u otras formas líquidas o sólidas que pueden 30 prepararse por procedimientos conocidos en la técnica. Así,



1		<u>Una tableta</u>	<u>1000 tabletas</u>
	talco	<u>5 mg</u>	<u>5 g</u>
	Peso de granulaci3n	70 mg	70 g

5 Mezclar todos los ingredientes y despu3s comprimir en lingotes. Los lingotes deben ser molidos a continuaci3n para formar gr3nulos que atraviesen un tamiz de 14-16 mallas. Los gr3nulos pueden ser comprimidos de nuevo en tabletas, utilizando un molde de compresi3n adecuado para tabletas de un peso de 70 mg cada una.

10 C3psula conteniendo 50 mg de 6-(2-hidroxi-etil-carbamoil)-2,3-

dicloroquinoxalina

	6-(2-hidroxi-etil-carbamoil)-2,3-dicloroquinoxalina	50 mg
	lactosa	<u>150 mg</u>
		200 mg

15 Mezclar los ingredientes de forma que el ingrediente activo quede distribuido uniformemente en la lactosa. Introducir el polvo en c3psulas de gelatina n3 2 vacias. Cada c3psula debe contener un peso neto de 200 mg.

Suspensi3n conteniendo 5 mg por cada 5 cc de 6-(2-hidroxi-

20 etil-carbamoil)-2,3-dicloroquinoxalina, 1000 ml

	6-(2-hidroxi-etil-carbamoil)-2,3-dicloroquinoxalina	1 g
	tragacanto	30 g
	amaranto	10 g
	jarabe de cerezas silvestres U.S.P.	600 ml
25	agua destilada c.s. hasta	1000 ml

30 Hidratar el tragacanto con agua suficiente para formar una pasta lisa y sobre 3sta a3adir la 6-(2-hidroxi-etil-carbamoil)-2,3-dicloroquinoxalina, seguida de la adici3n del amaranto que previamente se ha disuelto en agua destilada y el jarabe de cerezas silvestres. A continuaci3n la sus-



1 pensión se lleva a un volumen de 1000 ml con agua destilada
y se agita bien para suspender los materiales agregados. Ca
da 5 ml contendrán 5 mg de 6-(2-hidroxietilcarbamoil)-2,3-
dicloroquinoxalina.

5 Los siguientes ejemplos ilustran los métodos utiliza
dos para preparar los nuevos compuestos de quinoxalina de
este invento. Naturalmente, debe entenderse que los ejem
plos no deben considerarse limitativos.

10 La 6-carbamoil-2,3-dicloroquinoxalina y las 6-carba
moil(sustituido)-2,3-dicloroquinoxalinas pueden ser prepara
das de acuerdo con los siguientes procedimientos.

EJEMPLO 1

6-(2-Hidroxietilcarbamoil)-2,3-dicloroquinoxalina

15 Una solución conteniendo 0,048 moles de etanolamina
en 23 ml de dioxano se agrega en porciones sobre una solu
ción agitada de 0,023 moles de 6-clorocarbonil-2,3-dicloro-
quinoxalina en 52 ml de dioxano a la temperatura ambiente.
La reacción es ligeramente exotérmica. La mezcla se agita
hasta que se ha enfriado a la temperatura ambiente aproxi
20 madamente y después se concentra a vacío hasta alrededor de
la tercera parte de su volumen. A continuación se añaden
100 ml de agua. Precipita 6-(2-hidroxietilcarbamoil)-2,3-
dicloroquinoxalina que se recoge por filtración. El sólido
se recristaliza en acetonitrilo dando un material práctica
25 mente puro, p.f. 181-183°C.

EJEMPLO 2

6-(Dietilcarbamoil)-2,3-dicloroquinoxalina

30 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1 a una tem
peratura de 15°C y empleando dietilamina como amina de par
tida y éter como disolvente, se obtiene 6-(dietilcarbamoil)-



1 2,3-dicloroquinoxalina, con un punto de fusión de 73-75°C.

EJEMPLO 3

6-(2-Metoxietilcarbamoil)-2,3-dicloroquinoxalina

5 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1 a una temperatura de 80°C y empleando metoxietilamina como material de partida y benceno como disolvente, se obtiene 6-(2-metoxietilcarbamoil)-2,3-dicloroquinoxalina, p.f. 141-142°C.

EJEMPLO 4

6-(2-Hidroxietilcarbamoil)-2,3,7-tricloroquinoxalina

10 Etapa A

Una mezcla de 5,23 g de ácido 2-cloro-4,5-diaminobenzoico y 210 ml de oxalato de dietilo se calienta a reflujo durante 4 horas y después se deja enfriar a 27°C. Se separa ácido 2,3-dihidroxi-7-cloroquinoxalin-6-carboxílico que se filtra dando 7,22 g, con un punto de fusión superior a 300°C.

Etapa B

20 Una mezcla de 5 g de ácido 2,3-dihidroxi-7-cloroquinoxalin-6-carboxílico, y 12,95 g de oxiclорuro de fósforo se calienta a reflujo durante 45 minutos. El oxiclорuro de fósforo se separa después por destilación y el residuo se vierte sobre agua de hielo dando un sólido que se separa por filtración. Después de recrystalizar en hexano, se obtienen 280 mg de 6-clorocarbonil-2,3,7-tricloroquinoxalina, que funde a 82-85°C. El producto puede purificarse de nuevo por recrystalización en hexano y funde a 93-95°C.

25 Etapa C

30 Una solución de 0,029 g de etanolamina en 2 ml de dioxano se agrega gota a gota y con agitación, a 27°C, sobre otra solución de 0,07 g de 6-clorocarbonil-2,3,7-tri-



1 cloroquinoxalina en 5 ml de dioxano. La solución se agita
a 27°C durante 15 minutos, se concentra a 2 ml y se diluye
con 15 ml de agua. Se separa un sólido que se filtra y re-
cristaliza en cloruro de n-butilo - acetonitrilo dando
5 0,02 g de 6-(2-hidroxiethylcarbamoil)-2,3,7-tricloroquinoxala-
lina, que funde a 204-205°C.

EJEMPLO 5

6-(2-Dimetilaminoethylcarbamoil)-2,3-dicloroquinoxalina

10 Una suspensión de 570 mg de hidrocioruro de 6-(2-
dimetilaminoethylcarbamoil)-2,3-dicloroquinoxalina en 50 ml
de acetato de etilo se trata y extrae con 25 ml de solu-
ción saturada de bicarbonato sódico. Se separa la capa de
acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato
sódico y se concentra dando 440 mg de 6-(2-dimetilamino-
ethylcarbamoil)-2,3-dicloroquinoxalina. Después de recrís-
15 talizar en cloruro de n-butilo, la base libre funde a 158-
160°C.

EJEMPLO 6

6-(2-Morfolinoethylcarbamoil)-2,3-dicloroquinoxalina

20 Una suspensión de 1 g de hidrocioruro de 6-(2-morfo-
linoethylcarbamoil)-2,3-dicloroquinoxalina en 100 ml de éter
se trata y extrae con 50 ml de solución saturada de bicar-
bonato sódico. Se separa la capa etérea, se lava con agua,
se seca sobre sulfato sódico y se concentra dando 450 mg
de 6-(2-morfolinoethylcarbamoil)-2,3-dicloroquinoxalina.
25 Después de recrystalizar en alcohol isopropílico, la base
libre pura funde a 163-166°C.

EJEMPLO 7

5-(2-Hidroxiethylcarbamoil)-2,3-dicloroquinoxalina

30 Una solución de 0,61 g (0,01 moles) de etanolamina



22

1 en 5 ml de cloroformo se agrega sobre una solución agitada
de 1,30 g (0,001 moles) de 2,3-dicloro-5-clorocarbonil-2,3-
dicloroquinoxalina en 25 ml de cloroformo. Después de mez-
clar las dos soluciones, la mezcla de reacción se agita du-
5 rante media hora. A continuación se lava la solución en
cloroformo con 25 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico
y se concentra dando un residuo cristalino. Por recris-
talización en tolueno se obtiene 5-(2-hidroxietilcarbamoil)-
2,3-dicloroquinoxalina pura, que funde a 154,5-156,5°C.

10

EJEMPLO 8

Hidrocloruro de 6-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)-2,3-dicloro-
quinoxalina

15

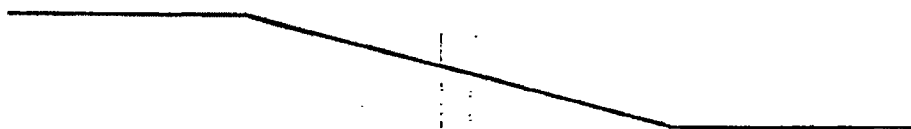
Una solución conteniendo 0,004 moles de N,N-dime-
tiletilendiamina asimétrica en 5 ml de dioxano se añade
con agitación, a la temperatura ambiente, sobre una solu-
ción de 0,004 moles de 6-clorocarbonil-2,3-dicloroquino-
xalina en 10 ml de dioxano. Se separa un aceite que soli-
difica. El sólido se recristaliza en isopropanol dando hi-
drocloruro de 6-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)-2,3-dicloro-
quinoxalina, p.f. 224-226°C.

20

25

Los compuestos específicos que pueden ser prepara-
dos por el procedimiento anterior del Ejemplo 1 están da-
dos en la Tabla I, estando indicado el producto final par-
ticular obtenido por la descripción de los símbolos R y
R₁. La tabla también incluye la amina de partida utilizada
y el punto de fusión de la 6-carbamoil-2,3-dicloroquinox-
alina obtenida.

30

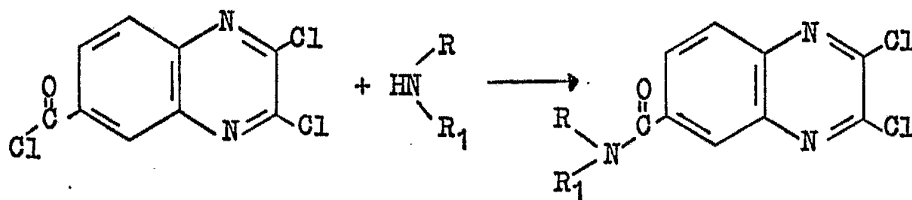




1

TABLA I

5



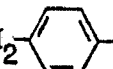
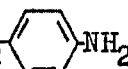


10

15

20

25

30

Ej. N ^o	R	R ₁	Amina de partida	p.f. de I en °C
1	-CH ₂ CH ₂ O ^O CCH ₃	H	H ₃ C-C(=O)-O-CH ₂ CH ₂ NH ₂	161,5-163,5
2	-CH ₃	H	CH ₃ NH ₂	213 - 215
3	-CH ₃	CH ₃	(CH ₃) ₂ NH	138 - 139
4	-C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅ NH ₂	191 - 196
5	-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	(C ₂ H ₅) ₂ NH	73 - 75
6	n-C ₃ H ₇	H	n-C ₃ H ₇ NH ₂	158 - 160
7	-CH ₂ CH ₂ OH	H	HOCH ₂ CH ₂ NH ₂	181 - 183
8	-CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₂ OH	(HOCH ₂ CH ₂) ₂ NH	123 - 125
9	-CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	HOCH ₂ CH ₂ NH ^{CH₃}	128 - 130
10	-CH ^{CH₃} CH ₂ OH	H	HOCH ₂ CH ^{CH₃} NH ₂	157 - 159
11	-CH ₂ CH ^{CH₃} -OH	H	HOCH ^{CH₃} -CH ₂ NH ₂	180 - 182
12	-CH ₂ C ^{CH₃} -OH	H	HO-C ^{CH₃} -CH ₂ NH ₂	185 - 187
13	-n-C ₃ H ₆ OH	H	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ NH ₂	136 - 138
14	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ NH ₂	141 - 142
15	-CH ₂ CH ₂ Cl	H	ClCH ₂ CH ₂ NH ₂	165 - 166
16	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	CH ₂ =CH-CH ₂ NH ₂	166 - 167,5
17	HOCH ₂ CH ₂ - 	H	HOCH ₂ CH ₂ - 	217 - 218
18	-CH ₂ - 	H	 -CH ₂ NH ₂	149 - 150



Ej. No	R	R ₁	Amina de partida	p.f. de I en °C
19				186 - 189
20		H		208 - 210
21				166 - 167,5
22		H		256,5 - 257,5
23				112 - 114
24	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	H	$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$	169 - 172
25				160 - 161,5
26		H		243 - 244
27		H		204 - 205
28		H		a - 190
29	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$	H	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	255 - 257
30	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_5$	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$	186 - 187,5

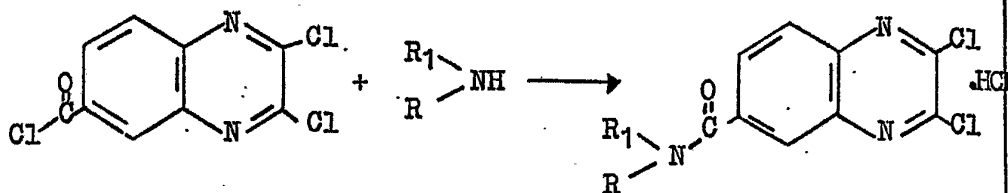
(Nota: Los Ejemplos 19, 21, 23 y 25 representan radicales heterocíclicos formados por la unión de R y R₁; el nitrógeno que se omite está unido a la función carbonílica).

En la Tabla II se muestran los compuestos específicos que pueden ser preparados siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, estando indicado el producto final particular obtenido por la descripción de los símbolos R y R₁. La tabla también incluye la amina de partida utilizada y los puntos de fusión de la 6-carbamoil-2,3-dicloroqui-



1 noxalina obtenida.

TABLA II



Ej. Nº	R	R ₁	Amina de partida	p.f. de I en °C
1	-(CH ₂) ₄ -N(C ₂ H ₅) ₂	H	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₄ NH ₂	178 - 179,5
2			CH ₃ -N	286
3	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ NH ₂	130-131,5
4	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	228,5-230,5
5	-CH ₂ CH ₂ N	H	NCH ₂ CH ₂ NH ₂	245 - 252

EJEMPLO 9

6-(2-Hidroxietilcarbamoil)-7-metoxi-2,3-dicloroquinoxalina

Etapa A

20 Una solución conteniendo 24,2 g (0,1 moles) de ácido metoxibenzoico en 500 ml de etanol se hidrogena a una presión psi (2,8 kg/cm²), sobre catalizador de paladio al 5 % en carbón. Después de haberse consumido 0,6 moles de hidrógeno, el catalizador se separa por filtración y la solución resultante

25 se concentra dando ácido 4,5-diamino-2-metoxibenzoico.

Etapa B

El ácido 4,5-diamino-2-metoxibenzoico se convierte en ácido 2,3-dihidroxi-7-metoxiquinoxalin-6-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa A.

30



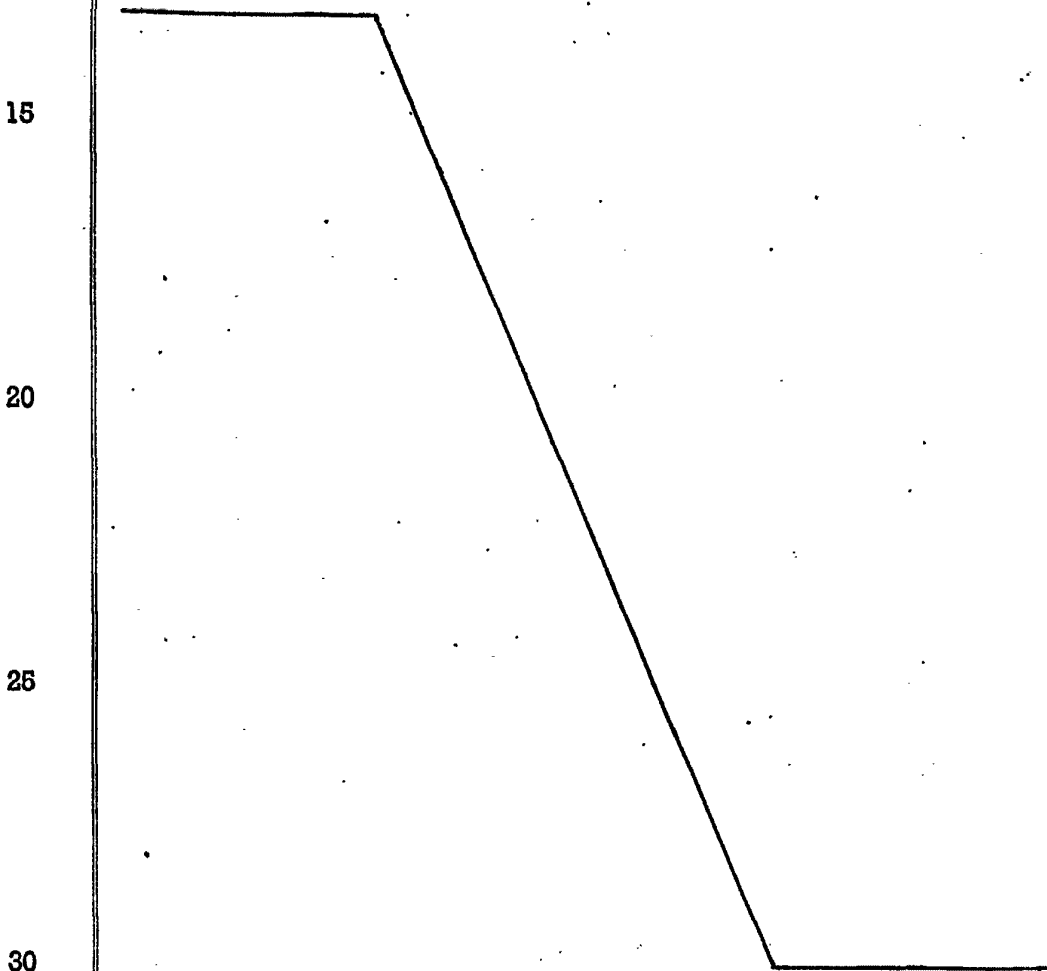
1 Etapa C

El ácido 2,3-dihidroxi-7-metoxiquinoxalin-6-carboxílico se convierte en 6-clorocarbonil-7-metoxi-2,3-dicloroquinioxalina siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa B.

5 Etapa D

La 6-clorocarbonil-7-metoxi-2,3-dicloroquinioxalina se convierte en 6-(2-hidroxietilcarbamoil)-7-metoxi-2,3-dicloroquinioxalina siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa C.

10 En resumen, la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:





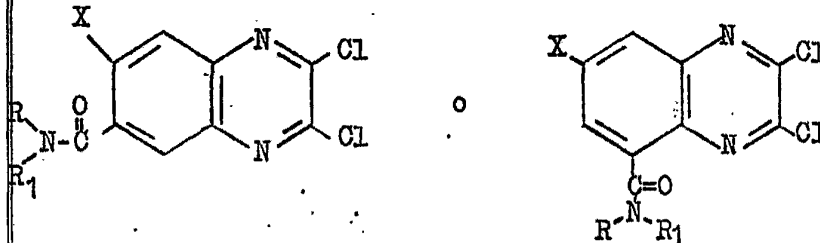
11

REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos de quinoxalina de fórmula

5



10

donde X representa solamente hidrógeno cuando el radical carbamilo está en la posición 5 e hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior cuando el radical carbamilo está en la posición 6; y R y R₁ están seleccionados entre el grupo formado por

15

hidrógeno

alquilo inferior (lineal, ramificado o cíclico)

haloalquilo inferior

fenilhidroxialquilo inferior

dialquil(inferior)aminoalquilo(inferior)

acilaminoalquilo(inferior)

20

hidroxialquilo(inferior)

dihidroxialquilo(inferior)

alcoxi(inferior)alquilo(inferior)

aciloxialquilo(inferior)

25

alquilo inferior sustituido con un heterociclo de 5 ó 6 miembros, conteniendo uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno

dialquil(inferior)aminofenilo

mono o dihalofenilo

30

mono o dialcoxi(inferior)fenilo

mono o dialquil(inferior)fenilo



1

alquil(inferior)halofenilo

alquil(inferior)alcoxi(inferior)fenilo

alcoxi(inferior)halofenilo

alquenilo

5

alquinilo

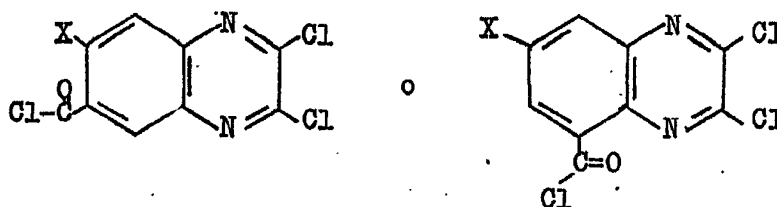
o un heterociclo de 5 ó 6 miembros, conteniendo por lo menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, con la condición de que uno de los radicales R o R₁ sea distinto de hidrógeno; o bien R y R₁ pueden estar unidos entre sí para formar un grupo heterocíclico que puede contener un heteroátomo seleccionado entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, además del heteroátomo nitrógeno unido a la función carbonilo y el heterogrupo formado puede estar sustituido con un grupo hidroxilo o alquilo inferior

10

15

y las sales de adición con ácidos de los compuestos antes mencionados que contengan sustituyentes básicos en el radical carbamilo; cuyo procedimiento consiste en poner en contacto un compuesto de fórmula

20



25

donde X es el definido anteriormente, con un compuesto de fórmula $\begin{matrix} R \\ \diagdown \\ NH \\ \diagup \\ R_1 \end{matrix}$ donde R y R₁ son los descritos anteriormente y, cuando R y/o R₁ representa un sustituyente básico, tratar la sal de hidrocioruro formada con una base.

30

22 D



1 2. Un procedimiento para la preparación de 6-(2-hidroxi-etil-carbamoil)-2,3-dicloroquinoxalina que consiste en poner en contacto etanolamina con 6-clorocarbonil-2,3-dicloroquinoxalina.

5 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 que en adición comprende el tratamiento de la base libre de dichos compuestos con un ácido para formar una sal de adición con ácidos.

10 4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita : "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE QUI-NOXALINA".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veintidós páginas mecanografiadas.

Madrid, 22 de Diciembre 1.967

BERNARDO UNGRIA
P.P.

20

25

30