

PATENTE DE INVENCION

Le A 11 052-sc.

358794



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de 6i-N-óxidos-
-(1,4) quinoxalinas, 2-metil-3-carboxamidas".

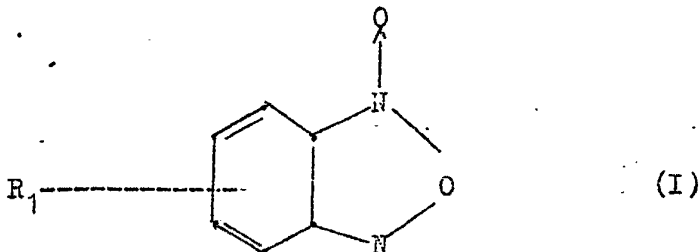
Solicitante: FARBENFABRIK BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad
alemana, residente en: Leverkusen-Bayerwerk, ALEMANIA.

La presente invención se refiere a nuevas 6i-N-
-óxidos-(1,4)-quinoxalinas 2-metil-3-carboxamidas que tie-
nen propiedades quimioterapéuticas, así como a un procedi-
miento para su preparación.

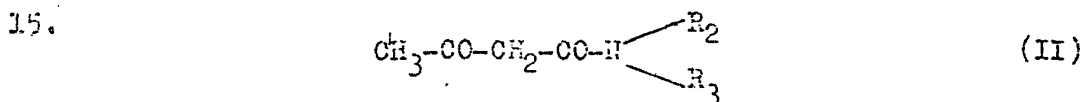
5. Se ha encontrado que se obtienen nuevas 6i-N-



5. óxidos-(1,4) quinoxalinas 2-metil-3-carboxamidas, si benzofuroxanos de la fórmula (I)



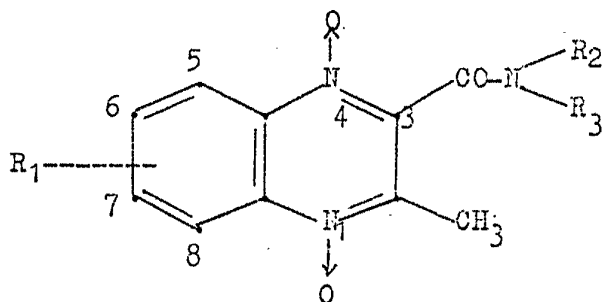
10. en la cual R₁ representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno, radicales alquilo y alcoxi de bajo peso molecular y cloro, se hacen reaccionar, en presencia de amoníaco o amidas primarias en un disolvente orgánico a una temperatura comprendida entre 20° y 100°C, aproximadamente, con acetoacetamidas de fórmula general (II)



20. en la cual: R₂ representa hidrógeno, un radical alquilo de cadena recta ó ramificada eventualmente substituído por un radical hidróxi, alcoxi de bajo peso molecular, carbalcoxi, mono- ó dialquilamino; R₃ puede representar hidrógeno y, además, puede ser igual a o distinto de R₂ y, en el caso de ser R₂ hidrógeno, R₃ puede representar también el radical ciclonexilo y, en el caso de que R₂ y

25. R₃ significan alquilo, estos radicales alquilo conjuntamente con el átomo de nitrógeno de la amida pueden ser componentes de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros.

30. Las di-N-óxidos-(1,4) quinoxalinas 2-metil-3-carboxamidas, según la invención, corresponden a la fórmula general (III)



(III)

en la cual R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados.

10. Los compuestos susceptibles de obtenerse por el procedimiento según la invención, sorprendentemente muestran una excelente eficacia quimioterapéutica.

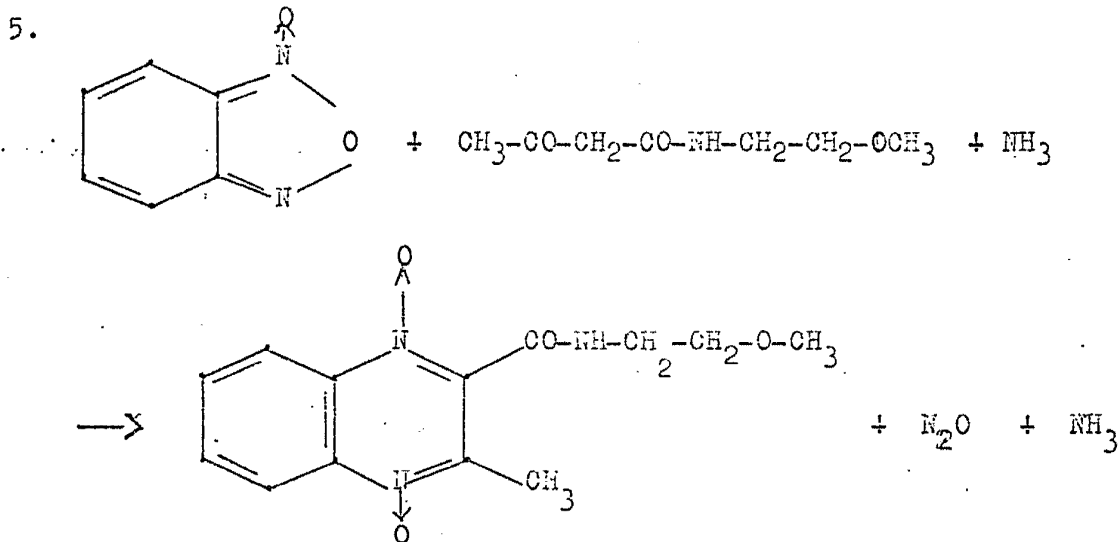
15. Los citados radicales alquilo y alcoxi R_1 tienen generalmente 1 a 4 átomos de carbono. Los mencionados radicales alquilo R_2 y R_3 contienen 1 a 12, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono. Los substituyentes (alcoxi, carbalcoxi) de los referidos radicales alquilo R_2 y R_3 tienen, por lo general, 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alquilo, los grupos mono- y dialquilamino tienen también generalmente 1 a 4 átomos de carbono por grupo alquilo.

20. Para el caso de que R_2 y R_3 conjuntamente son componentes de un anillo heterocíclico, éste puede contener, además del átomo de nitrógeno de la amida, un átomo de nitrógeno ó de oxígeno; en el caso de que el anillo tenga 6 miembros, el heteroátomo ulterior se encuentra preferiblemente en la posición para con relación al átomo de nitrógeno de la amida, pudiendo el átomo de hidrógeno ligado al átomo de nitrógeno adicional estar substituído eventualmente por un radical alquilo de bajo peso molecular (de 1 a 4 átomos de carbono), que a su vez puede estar substituído por un grupo hidróxi, metoxi ó acetoxi.

30.



Empleándose, como sustancias de partida, benzofuroxano, β -metoxietil-acetoacetamida y amoníaco, el desarrollo de la reacción puede representarse por el siguiente esquema de fórmulas:



Las acetoacetamidas que encuentran aplicación como compuestos de partida para el procedimiento según la invención, se obtienen en forma conocida a partir de aminas y diceteno. A título de ejemplo, pueden mencionarse:

20. acetoaceta-metilamida, acetoaceta-dimetilamida, acetoaceta-etilamida, acetoaceta-butilamida, acetoaceta- β -hidroxietilamida, acetoaceta- β -metoxi-etilamida, acetoaceta- β -piperacino-etilamida, acetoaceta-N'- β -hidroxi-etil-piperacida, acetoaceta-morfolida.

25. Como benzofuroxanos que encuentran aplicación para el procedimiento según la invención, a título de ejemplo, pueden mencionarse: benzofuroxano, 5-cloro-, 5-metil-, 5-etil-, 5-propil-, 5-butil-, 5-metoxi-, 5-etoxi-benzofuroxano.-

30. Por cada mol de benzofuroxano se emplean entre



1 y 1,2 moles de una acetoacetamida, y de 1 a 3 moles de amoniaco, con respectivamente 1 a 3 moles de una amina primaria.

5. Para la ejecución del procedimiento según la invención, pueden utilizarse prácticamente todas las aminas primarias, preferiblemente alifáticas, particularmente también amoniaco. En vista de la elaboración y recuperación más sencillas, además de amoniaco, se emplean preferiblemente aminas hidrosolubles de cadena corta económicamente ventajosas, tales como por ejemplo metilamina, propilamina, n-butilamina ó ciclohexilamina.

10. Se lleva a cabo la reacción en disolventes, tales como alcoholes (preferiblemente metanol), acetonitrilo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno ó naftas. La reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre 20° y 100°C, aproximadamente, preferiblemente entre 30° y 60°C.-

15. La realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se hace de tal manera que de 1 a 1,2 moles de la acetoacetamida (eventualmente la solución obtenida de amina y diceteno en un disolvente sin aislamiento intermedio de la acetoacetamida) se suspenden, respectivamente se disuelven en un disolvente, se introduce 1 mol de un benzofuroxano y se hacen entrar entre 1 y 3 moles de amoniaco, respectivamente se agregan entre 1 y 3 moles de una amina primaria. La reacción es exotérmica y se mantiene la mezcla de reacción, eventualmente por enfriamiento, a una temperatura comprendida entre 30° y 80°C y, después del descenso de la exotermicidad de la reacción,
20. se completa la reacción por calentamiento a 40 - 100°C du-
- 25.
- 30.

24 DE



rante 1 a 8 horas. Durante la reacción, los materiales de partida se disuelven y la correspondiente di-N-óxido--(1,4)-quinoxalina 2-metil-3-carboxamida se separa en forma cristalina y puede ser aislado y purificado en forma usual.

5.

Como ya se ha mencionado, los nuevos compuestos susceptibles de obtenerse por el procedimiento, muestran una eficacia quimioterapéutica. Su efecto quimioterapéutico fué ensayado con animales (administración oral y subcutánea) en casos de infecciones bacterianas agudas e in vitro. En ambos casos, muestran un efecto antibacteriano muy bueno, abarcando el campo de acción bacterias tanto gramnegativas, como grampositivas. Los compuestos pueden ser administrados tanto oral, como parenteralmente.

10.

15.

Por lo general, se ha comprobado que es ventajoso administrar, en casos de infecciones generales agudas, diariamente cantidades de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 300 mg, por regla general, aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 100 mg/kg del peso de cuerpo, a fin de lograr resultados eficaces. No obstante, eventualmente puede ser necesario apartarse de las cantidades indicadas y ésto en dependencia del tipo de infección ó de la clase de bacterias, del peso del cuerpo del animal de ensayo, respectivamente de la vía de administración, pero

20.

25.

también en dependencia de la clase de animales y de su reacción individual con respecto al medicamento, respectivamente del tipo de su formulación y del tiempo o intervalo a que se hace la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente administrar una cantidad menor que la precitada cantidad mínima, mientras que en otros casos

30.



ha de excederse del precitado límite superior. Para la medicina humana se prevé el mismo margen de dosificación, en cuyo caso pueden entrar en consideración dosificaciones hasta más bajas debido a las condiciones de metabolismo diferentes.

5.

Los productos quimioterapéuticos pueden encontrar aplicación como tales o bien en combinación con sustancias de vehículo farmacéuticamente aceptables. Como formas de administración en combinación con diversas sub-

10.

stancias inertes de vehículo, entran en consideración pastillas, cápsulas, polvos, preparaciones pulverizables, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales sustancias vehículo comprenden diluyentes ó rellenos sólidos, un medio acuoso estéril, así como diversos disolventes orgánicos atóxicos y similares. Naturalmente, las pastillas y formas de administración que entran en consideración para la administración oral, pueden estar provistas de un aditivo edulcorante. El compuesto terapéuticamente activo, en el precitado caso, debe estar presente en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90 % por peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba indicado.

15.

En el caso de la administración por vía bucal, las pastillas pueden contener naturalmente también adiciones, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicalcio, conjuntamente con diversos aditivos, preferiblemente fécula de patata y similares, y aglutinantes, tales como polivinilpirrolidona, gelatina y similares. Además, pueden emplearse conjuntamente agentes lubri-

20.

En el caso de la administración por vía bucal, las pastillas pueden contener naturalmente también adiciones, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicalcio, conjuntamente con diversos aditivos, preferiblemente fécula de patata y similares, y aglutinantes, tales como polivinilpirrolidona, gelatina y similares. Además, pueden emplearse conjuntamente agentes lubri-

25.

En el caso de la administración por vía bucal, las pastillas pueden contener naturalmente también adiciones, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicalcio, conjuntamente con diversos aditivos, preferiblemente fécula de patata y similares, y aglutinantes, tales como polivinilpirrolidona, gelatina y similares. Además, pueden emplearse conjuntamente agentes lubri-

30.

En el caso de la administración por vía bucal, las pastillas pueden contener naturalmente también adiciones, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicalcio, conjuntamente con diversos aditivos, preferiblemente fécula de patata y similares, y aglutinantes, tales como polivinilpirrolidona, gelatina y similares. Además, pueden emplearse conjuntamente agentes lubri-



- cantes, tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco, para la producción de las pastillas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires destinados para la administración oral, la sustancia activa
5. puede encontrar aplicación conjuntamente con diversos agentes que corrigen el sabor, con colorantes, emulsivos y/o conjuntamente con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y compuestos similares, respectivamente combinaciones de los mismos.
10. Para el caso de la administración parenteral, pueden aplicarse soluciones de las sustancias activas en aceite de sésamo o de maní ó en propilenglicol o N,N-dimetilformamida acuosa, así como soluciones acuosas estériles en el caso de compuestos hidrosolubles.
15. En caso necesario, tales soluciones acuosas deben ser amortiguadas en forma usual y, además, el diluyente acuoso debe ser ajustado de antemano a la condición isotónica mediante la adición de la cantidad necesaria de sal o glucosa. Tales soluciones acuosas se prestan particularmente bien para inyecciones intravenosas, intramusculares e intraperitoneales.
20. La preparación de tales medicos acuosos estériles se hace en forma conocida.
25. Del siguiente resumen queda evidente la eficacia de algunos de los compuestos descritos, correspondiendo los números de los compuestos ensayados a los números de los ejemplos dados a continuación. En los ensayos con animales, ratones blancos, los animales intraperitonealmente infectados fueron tratados con administraciones subcutáneas u orales como sigue:
- 30.



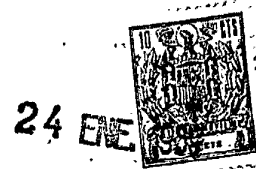
5. 1) Una sola administración subcutánea o peroral de 1000 mg, 500 mg, 200 mg, 100 mg, 50 mg, 25 mg, 12,5 mg, respectivamente 6,25 mg/kg, 15 minutos antes ó 90 minutos después de la infección.
10. 2) Dos (respectivamente tres) administraciones de 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, respectivamente 150 mg/kg, dos horas antes y 5 horas después de la infección.
- 3) Cuatro administraciones de 50 mg, respectivamente 150 mg/kg, 2 horas antes de la infección, un poco antes de la infección, 3 horas, 5 horas y (o) 21 horas y 29 horas después de la infección.

15. Como gérmenes de infección fueron empleados E.coli, Klebsiella, Staphylococcus aureus, Diplococcus pneumoniae, respectivamente Streptococcus pyogenes, Proteus mirabilis y Pseudomonas aeruginosa.

20. La DE_{100} de los compuestos más eficaces contra E.coli C 165 (por ejemplo 1, 2, 3, 10, 6, 7), con una sola administración peroral o subcutánea, está entre 5 mg/kg y 100 mg/kg.

25. La DL_{50} está dentro del margen de dosificación de aproximadamente 400 mg/kg hasta aproximadamente 1500 mg/kg en una sola administración oral a ratones. Por consiguiente, las sustancias son relativamente atóxicas, en vista de que los compuestos menos compatibles se distinguen por una eficacia más elevada y, por ello, son aplicados en una dosificación baja solamente.

30. También en el caso de un tratamiento de ratas



con dos administraciones diarias de 60 mg/kg por vía bucal durante dos semanas, las sustancias eran bien compatibles. En el caso de infecciones ascendentes agudas de las vías urinarias de ratas (pielonefritis), fueron aplicadas con éxito dosificaciones de 2 x 15 mg/kg durante 7 a 10 días.

5.

In vitro, las sustancias tienen un efecto bacteriostático y bactericida. En el ensayo in vitro, los nuevos compuestos son eficaces también contra infecciones de Mycoplasma, siendo los mismos aplicados en cantidades de aproximadamente 5% hasta aproximadamente 50% / ml.

10.

1. Ensayos con ratones blancos.

Substancia del ejemplo	dosis mg/kg oral	germen de infección	% de animales sobrevivientes a las 24 horas a contar de la infección
		a = E. coli O 105 b = Staph. aureus 133 c = Pseudomonas aeruginosa Walter.	
15.	1	1x6	a 100
		1x50	b 100
		4x50	c
20.	2	1x25	a 100
		1x100	b 100
		2x150	c 40
25.	3	1x25	a 100
		1x100	b 100
		4x50	c 60



Ensayos con ratones blancos.

	Substan- cia del ejemplo	dosis mg/kg oral	germen de infección a = E.coli C 165 b = Staph.aureus 133 c = Pseudomonas aeru- ginosa Walter.	% de animales so- bre-vivientes a las 24 horas a contar de la in- fección
5.	6	1x15	a	100
		4x50	b	90
	7	1x25	a	100
		1x150	b	100
10.	8	2x50	a	100
		4x150	b	100
15.	10	1x12	a	100
		1x50	b	100
		2x150	c	80
20.	12	1x50	a	100
		1x100	b	100

=====



1969

2.

Valores de inhibición in vitro

Concentración mínima de inhibición en us/ml del medio de cultivo

<u>Subs-- tancia</u>	<u>E.coli</u>	<u>Proteus sp.</u>	<u>Ps.aerug.</u>	<u>Klebs. sp.</u>	<u>Stpn.au- reus.</u>	<u>Streptoc. spos.</u>
1	10-25	10-100	50-100	10	100	100
2	10-100	6-50	150	3-100	50-100	100
3	10-100	50	100	10-100	100	100
4	20-100	100	100	20-100	100	100
5	10-100	100	100	10-100	100	100
6	10	10-100	100	10	100	100
7	10	20	100	100	100	100
8	10	20	100	100	100	100
10	10-100	100	150	100	150	150

Las nuevas di-N-óxidos-(1,4)-quinoxalina 2-metil-3-carbo-
xamidas (a igual margen de dosificación general que el arriba indicado)
muestran además eficacia contra amebas y flagelados (*E. histolytica*,
Trichomonas vaginalis, *hamblia muris*), tanto en los ensayos in vitro,
comó también en los ensayos in vivo con animales (por ejemplo ratones,
ratas, agutís (ratas doradas de trigo).



Ejemplo 1.

En 2 litros de metanol que se enfrían con hielo seco hasta -10° a 0°C , se introducen 380 g (12 moles) de metilamina, subsiguientemente se agregan gota a gota bajo agitación a la temperatura de -10° a 0°C 830 cm^3 (10 moles) de diceteno recientemente destilado, se deja subir la temperatura hasta la temperatura ambiente y entonces se agita todavía durante 2 horas a 35°C . En la solución obtenida de acetoaceta-metilamida se introducen en porciones 1360 (10 moles) de benzofuroxano y entonces se hacen entrar aproximadamente 30 moles de amoníaco, manteniéndose, por enfriamiento oportuno, la temperatura de la mezcla de reacción debajo de 45°C . Después del descenso exotérmico de la reacción, se calienta a $40 - 45^{\circ}\text{C}$ y se sigue agitando durante 6 a 8 horas. El producto de reacción se separa en cristales de color amarillo claro. Se enfría, se recoge por succión y se lava con metanol.

Se obtienen 1709 g (= 73,3 % de la teoría) de di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-metil-3-carboxi-metilamida como cristales de color amarillo claro que, después de la redisolución en dimetilformamida/metanol, funden a 214°C bajo descomposición.

Análisis: C H N O (peso molecular 233)
calculado: C = 56,7 % H = 4,73 % N = 18,03 %
encontrado: C = 56,9 % H = 4,8 % N = 17,9 %

En forma análoga al ejemplo 1, pueden prepararse también los compuestos resumidos en la siguiente tabla:



24 ENE. 1969

Ejemplo Nº	Fórmula	P.f. en°C Z = descom posición	Aspecto
2		172	cristales de color anari- llo claro
3		208 (Z)	"
4		136	"
5		214 (Z)	"



Ejemplo Nº	Fórmula	P.f. en °C Z = descom posición	Aspecto
6	 <chem>Cc1c(C(=O)NCCO)c2ccccc2n1=O</chem>	209 (Z)	cristales de color amari- llo claro
7	 <chem>Cc1c(C(=O)NCCOC)c2ccccc2n1=O</chem>	135	"
8	 <chem>Cc1c(C(=O)NCCOC)c2ccccc2n1=O</chem>	141	"
9	 <chem>Cc1c(C(=O)NCCN2CCCCC2)c2ccccc2n1=O</chem>	218 (Z)	"

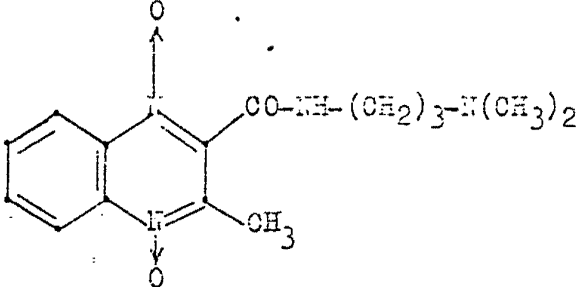


Ejemplo Nº	Fórmula	P.f. en °C Z = descom- posición	Aspecto
10		189	cristales de color amaril- lo claro
11		162	"
12		231	"
13		203 (Z)	"



Ejemplo Nº	Fórmula	P.F. en °C Z = descom posición	Aspecto
14	 <chem>CC1=C(C(=O)NCCOC)N2C(=O)C=C(Cl)C=C12</chem>	183	cristales amarillos
15	 <chem>CC1=C(C(=O)NCCOC)N2C(=O)C=C(C)C=C12</chem>	169	cristales amarillos
16	 <chem>CC1=C(C(=O)NCCOC)N2C(=O)C=C(OC)C=C12</chem>	190	cristales amarillos
17	 <chem>CC1=C(C(=O)N)N2C(=O)C=C(C)C=C12</chem>	202	cristales amarillos

24 ENERO 1968

Ejemplo Nº	Fórmula	P.f. en °C Z = descon- rosición	Aspecto
18		154	cris- tales amarillos

N O T A

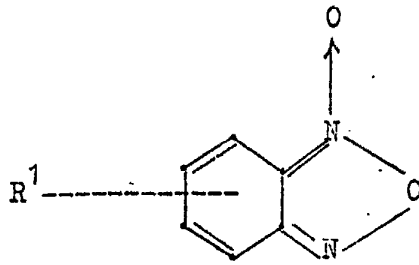
15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento

20. se refiere a una solicitud de patente presentada en Alemania con fecha 4 de octubre de 1967, nº P 53 665 IVa/12p, acogién- dose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Inven- ción por 20 años en España, sobre: "Procedimiento para la pre- paración de di-N-óxidos-(1,4) quinoxalinas 2-metil-3-carboxami- das"; caracterizándose por lo siguiente:

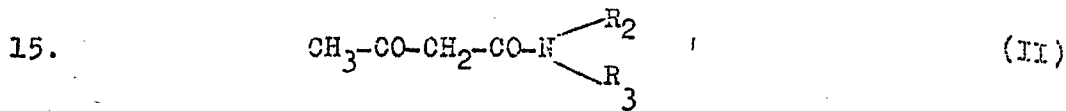
- 1.- Procedimiento para la preparación de di-N-óxidos- (1,4) quinoxalinas 2-metil-3-carboxamidas, caracterizado por-



que benzoturoxanos de fórmula-



10. en la cual R^1 representa hidrógeno, radicales alquilo y alcoxi de bajo peso molecular, así como cloro, se hacen reaccionar, en presencia de amoníaco o aminas primarias en un disolvente orgánico a una temperatura comprendida entre 20° y 100°C , aproximadamente ^{con/}acetacetamidas de fórmula general (II)



20. en la cual: R_2 representa hidrógeno, un radical alquilo de cadena recta ó ramificada eventualmente sustituido por un radical hidróxi, alcoxi de bajo peso molecular, carbalcoxi, mono- o dialquilamino; R_3 puede representar hidrógeno y además, puede ser igual a o distinto de R_2 y, en el caso de ser R_2 hidrógeno, R_3 puede representar también el radical ciclohexilo y, en el caso de que R_2 y R_3 significan alquilo, estos radicales alquilo conjuntamente con el átomo de nitrógeno de la amida pueden ser componentes de un anillo heterocíclico que contenga 5 ó 6 miembros.

25. 2.- Procedimiento para la preparación de di-N-óxidos-(1,4) quinoxalinas 2-metil-3-carboxamidas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

- 20 - 24 ENE 1909



Esta memoria consta de veinte hojas escritas a máquina, por una sola cara.

Madrid, 24 ENE 1909

FABRICA FABRILIN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

GOMEZ ACEBO Y MODET
Firmado: F. Hernández Ruiz