

358798

PATENTE DE INVENCION

Le A 11 054-Sp.



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de halogenuros de di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-isotiuronometil-3-carboxamidas"

==.==.==.==.==.==.==.==.==.==

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

==.==.==.==.==.==.==.==.==.==

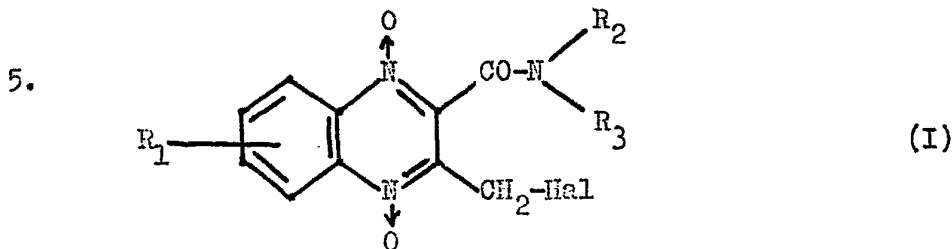
La presente invención se refiere a nuevos halogenuros de di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-isotiuronometil-3-carboxamidas que tienen propiedades quimioterapéuticas, así como a un procedimiento para su preparación.

5.

Se ha encontrado que se obtienen halogenuros de



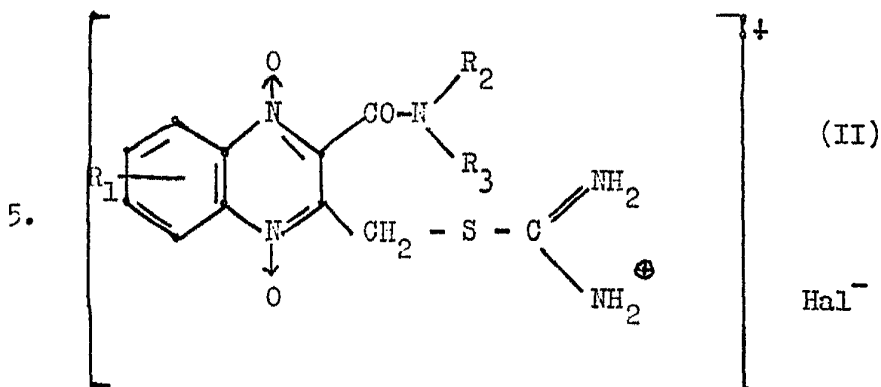
di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-isotiuronometil-3-carboxamidas, si di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-halogenometil-3-carboxamidas de fórmula (I)



en la cual:

10. R_1 representa hidrógeno, alquilo de bajo peso molecular, alcoxi de bajo peso molecular y cloro,
- R_2 representa hidrógeno, un radical alquilo de cadena recta o ramificado eventualmente sustituido por un radical hidroxilo, alcoxi de bajo peso molecular, carbalcoxi, mono- o dialquilamino,
15. 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 representar R_2 y R_3 alquilo, estos radicales conjuntamente con el átomo de nitrógeno de la amida puede ser componentes de un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
20. Hal representa cloro y bromo,
25. se hacen reaccionar con tiourea en un disolvente a una temperatura comprendida entre 40°C y 160°C aproximadamente.

Los nuevos compuestos susceptibles obtenerse por el procedimiento de acuerdo con la invención, corresponden a la fórmula general (II)



10. en la cual los radicales R_1 , R_2 , R_3 así como Hal tienen los significados arriba indicados.

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

15. Los citados radicales alquilo y alcoxi R_1 tienen, por lo general, 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 sustituyentes (alcoxi, carbalcoxi) de los referidos radicales alquilo

20. R_2 y R_3 tienen generalmente 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alquilo, los grupos mono- y dialquilamino también tienen generalmente 1 a 4 átomos de carbono por grupo alquilo. Para el caso de que R_2 y R_3 juntos son componentes de un anillo heterocíclico, éste puede con-

25. tener, además del átomo de nitrógeno de la amida, aún un átomo de nitrógeno o de oxígeno ulterior; en el caso del anillo de 6 miembros, el heteroátomo ulterior se encuentra preferiblemente en la posición para con

30. relación al átomo de nitrógeno de la amida, pudiendo el

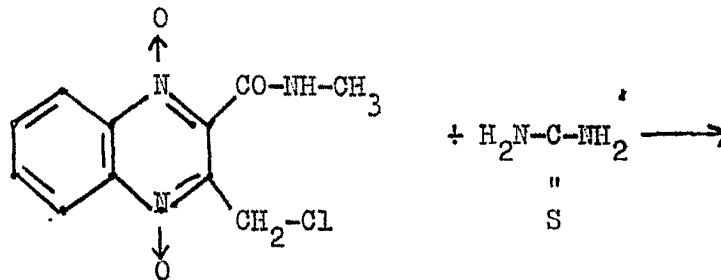


-4 OCT. 1938

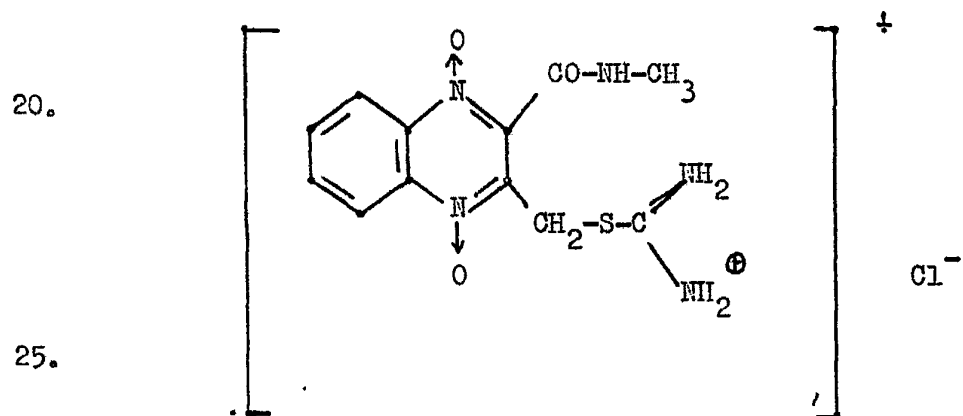
átomo de hidrógeno, ligado al átomo de nitrógeno adicional, estar eventualmente sustituido por un radical alquilo de bajo peso molecular (de 1 a 4 átomos de carbono) que a su vez puede estar sustituido por un grupo hidroxilo, metoxi o acetoxi.

Si, como sustancias de partida, se emplean di-N-óxido-(1,4) 2-clorometil-3-carboxi-metilamida y tiourea, se puede representar al desarrollo de la reacción por el siguiente esquema de fórmulas:

10.



15.



25.

Los di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-halogenometil-3-carboxamidas de la fórmula (II) se obtienen por halogenación de di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-me

30.



til-3-carboxamidas.

Como ejemplos de las di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-halogenometil-3-carboxamidas aplicables como compuestos de partida para el procedimiento según la invención, sean mencionados:

5. di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboximetilamida,
di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxibutilamida,
10. di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxi- β -metoxietilamida,
di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxidimetilamida,
di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxi-
15. β -acetoximetilamida,
di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxiciclohexilamida,
di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxipirrolidilamida,
20. di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-bromometil-3-carboxipirrolidilamida,
di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxi-
-amida,
di-N-óxido-(1,4)-7-metil-quinoxalina 2-clorometil-3-
25. carboxi-metilamida,
di-N-óxido-(1,4)-7-metoxi-quinoxalina 2-clorometil-3-
carboxi-metilamida,
di-N-óxido-(1,4)-7-cloro-quinoxalina 2-clorometil-3-
30. carboxi-metilamida,



Por mol de di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-halogenometil-3-carboxamida, se aplican 1 a 1,5 moles de tiourea.

5. Como diluyente pueden aplicarse alcoholes, acetonitrilo, nitrometano, dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano, dimetil sulfóxido e hidrocarburos clorados, tales como cloroformo, cloruro de metileno, clorobenceno.

10. La reacción es llevada a cabo a una temperatura comprendida entre 40°C y 160°C aproximadamente preferiblemente entre 60 y 100°C aproximadamente.

15. Los halogenuros de di-N-óxidos-(1,4)-quinoxalinas 2-isotioronio-metil-3-carboxamidas, producidos por el procedimiento según la invención, se separan durante la reacción en forma cristalina y pueden aislarse en forma usual.

20. 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 gram-negativas, como gram-positivas. Los compuestos pueden administrarse tanto
25. oral, como parenteralmente.

30. Por lo general, se ha comprobado que es ventajoso administrar, en casos de infecciones generales agudas, cantidades de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 300 mg, por regla general, de aproximadamen-



- te 20 mg hasta aproximadamente 100 mg por kg del peso de cuerpo por día para lograr resultados eficaces. No obstante, eventualmente puede ser necesario apartarse de las cantidades indicadas y ésto en dependencia del tipo de infección o de la clase de bacterias, del peso de cuerpo del animal de ensayo, respectivamente de la vía de administración, pero 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 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.
 - 10.
 - 15.

- 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 sustancias inertes de vehículo, entran en consideración pastillas, cápsulas, polvos, preparaciones pulverizables, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales sustancias vehículo comprenden diluyentes o rellenos sólidos un medio acuoso estéril, así como diversos disolventes orgánicos atóxicos y lo similar. Naturalmente, las pastillas y formas de administración que entran en con-
- 20.
 - 25.
 - 30.



sideración 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% en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba indicado.

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 patatas y similares, y aglutinantes, tales como polivinilpirrolidona, gelatina y similares. Además, pueden emplearse concomitantemente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, sulfato laurílico 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 puede encontrar aplicación conjuntamente con diversos agentes que corrigen el sabor, con colorantes, emulsionantes y/o conjuntamente con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y compuestos similares, respectivamente combinaciones de los mismos.

Para el caso de la administración parenteral, pueden aplicarse soluciones de las sustancias activas en aceite de sésamo o de maní o en propilenglicol o N,N-dimetilformamida acuosa, así como soluciones acuosas estériles en el caso de compuestos



hidrosolubles.

En caso necesario, tales soluciones acuosas deben amortiguarse en forma usual y, además, el diluyente acuoso debe ajustarse 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.

La preparación de tales medios acuosos estériles se hace en forma conocida.

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 interperitonealmente infectados fueron tratados con administración subcutánea u oral como sigue:

- 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 o 90 minutos después de la infección.
- 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.

Como gérmenes de infección fueron empleados



E. coli, Klebsiella, Staphylococcus aureus, Diplococcus pneumoniae, respectivamente Streptococcus pyogenes. Proteus mirabilis, y Pseudomonas aeruginosa.

5. La DE_{100} de los compuestos más eficaces contra E. coli C 165, respectivamente contra Staph, aureus 133 (por ejemplo los compuestos según los Ejemplos 1, 3 y 4), a una sola administración oral o subcutánea está entre 25 mg/kg y 100 mg/kg.

10. También en el caso de un tratamiento de ratas con dos administraciones diarias de 60 mg/kg por vía bucal durante 17 días, las sustancias eran perfectamente 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.

15. 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 γ hasta aproximadamente 50 γ /ml.

20.



Ensayos in vitro

2. Concentración mínima de inhibición en $\mu\text{g}/\text{kg}$ del medio de cultivo Sustancia

Germen	1	2	3	4	5	6
5. Proteus sp.	-	10	>100	>100	>100	>100
Pseudomonas aerug.	-	100	>100	>100	100	>100
E. coli	-	10	100	100	>100	>100
Klebsiella	-	10	>100	>100	>100	100
10. Staph. aureus	-	100	100	100	100	100
Streptococcus pyog.	-	10	100	10	100	>100

15. Las nuevas di-N-óxido-(1,4)-quinoxalinas 2-isotiuronio-metil-3-carboxamidas (a igual margen de dosificación arriba indicado) muestran, además, una eficacia contra amebas y flagelados (*E. histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Lamblia muris*) en ensayos tanto in vitro, como también in vivo con animales (por ejemplo, ratones, ratas, agutis (ratas doradas de trigo)).
- 20.



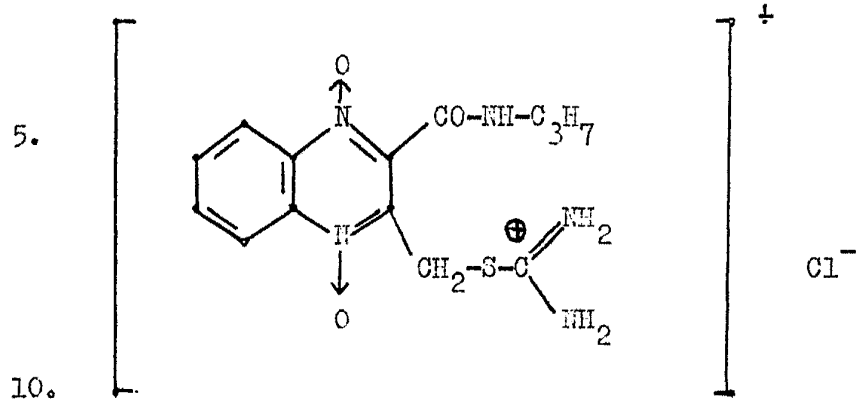
1. Ensayos con ratones blancos

% de animales sobrevivientes a las 24 horas a contar
de la infección

Germen de infección	1	2	3	4	5
5. E. coli	80	100	100	-	-
Dosis mg/kg oral	2 x 150	1 x 100	1 x 100		
Staph. aureus	100	100	100	100	100
10. Dosis mg/kg oral	1 x 250	1 x 100	1 x 250	1 x 100	1 x 100
Streptococcus pyo- genes	100	100	100	-	-
15. Dosis mg/kg oral	1 x 100	1 x 100	1 x 100	-	-



Ejemplo 1.



15. Se suspenden 29,5 g (0,1 mol) de di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxi-propilamida en 200 cm³ de acetonitrilo, se agregan 8 g (0,1 mol) de tiourrea y se calienta hasta la ebullición. Al cabo de poco tiempo, el material de partida se disuelve y el producto de reacción se separa en forma cristalina. Se calienta todavía durante 2 horas bajo agitación, se enfría y se recoge por succión. Después del

20. lavado con etanol caliente, se obtienen 28,5 g (= 77 % de la teoría) del compuesto de la fórmula arriba indicada en forma analíticamente pura como cristales de color amarillo pálido que funden a 210^oC bajo descomposición.

25. En forma análoga al Ejemplo 1, pueden obtenerse también los compuestos citados en el siguiente resumen:



Ejem- plo No.	fórmula	P.f. en °C Z = descom- posición	aspecto
5.	2		238 (Z) cristales de color amari- llo claro
10.			
15.	3		189(Z) cristales de color amarillo claro
20.			
25.	4		223 (Z) cristales de color amarillo claro
30.			



Ejem- plo No.	fórmula	P.f. en °C Z= descom- posición	aspecto
5. 10.		214 (Z)	cristales de color amari- llo claro
15. 20.		225 (Z)	cristales de color amari- llo claro



La di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxi-metilamida empleada como sustancia de partida para la reacción según el invento se obtiene como sigue:

5. A. Se suspenden 223 g(1 mol) de di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-metil-3-carboxi-metilamida en 700 cm³ de cloroformo y se calienta hasta la ebullición. En la mezcla en ebullición se introducen bajo agitación dentro de 3 horas 90 g (2,5 átomos gramo) de cloro, Primeramente el material de partida se disuelve, luego el producto de
10. reacción se separa en forma cristalina. Se agita todavía durante 30 minutos a la temperatura de ebullición subsiguientemente durante 30 minutos se sopla aire a través de la mezcla de reacción a fin de eliminar. el HCl formado, se enfría y se recoge por succión. Después
15. de la redisolución en etanol/dioxano, se obtienen 181 g(= 68 % de la teoría) de di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxi-metilamida como cristales amarillos que funden a 195-196°C.

Análisis: $C_{11}H_{10}ClN_3O_3$ (peso molecular 267,5)

20. calculado: Cl: 13,3%

encontrado: Cl: 13,0%

- B. La misma sustancia es obtenida por cloración en ácido acético glacial a 85-90°C. Para la elaboración, se vierte la solución de reacción obtenida en agua, se
25. parándose un aceite amarillo que, al ser frotado con metanol, se cristaliza. La sustancia, comparada con la descrita bajo A, no muestra ninguna depresión del punto de fusión.

30. En forma análoga a la descrita en el ejemplo precedente, pueden obtenerse también las otras di-N-óxi



do-(1,4)-quinoxalina 2-halogenometil-3-carboxamidas aplicadas para la reacción según el invento.

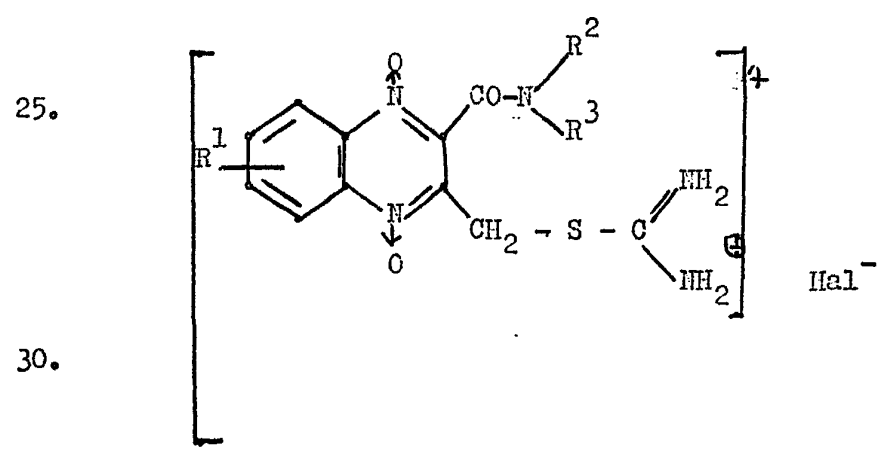
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del

5. 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 corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania con el número F 53 669 IVd/12p de 4 de octubre de 1967, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento,

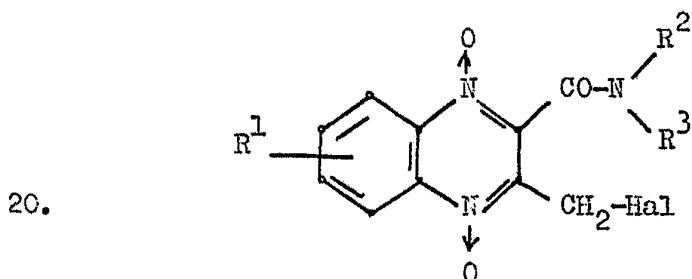
10. y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE HALOGENUROS DE DI-N-ÓXIDO-(1,4)-QUINOXALINA 2-ISOTIURONIOMETIL-3-CARBOXAMIDAS", caracterizándose por lo siguiente:

20. 1.- Procedimiento para la preparación de halogenuros de di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-isotiuroniometil-3-carboxamidas, de fórmula general:





- en la que R^1 representa hidrógeno, alquilo de bajo peso molecular, alcoxi de bajo peso molecular y cloro R^2 representa hidrógeno, un radical alquilo de cadena recta o ramificado eventualmente sustituido por un radical
5. hidroxil, alcoxi de bajo peso molecular, carbaloxi, mono- o dialquilamino, R^3 puede representar hidrógeno y, además, puede ser igual 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 representar R^2 y R^3
10. alquilo, estos radicales conjuntamente con el átomo de nitrógeno de la amida pueden ser componentes de un sistema de anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, y Hal representa cloro y bromo, caracterizado porque se hace reaccionar una di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-halogeno-
15. metil-3-carboxamida de fórmula general:



25. en la que R^1 , R^2 , R^3 y Hal tienen los significados anteriormente indicados con tioúrea en un disolvente a una temperatura comprendida entre 40°C y 160°C aproximadamente.

30. 2.- Procedimiento para la preparación de halogenuros de di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-isotiuonio-metil-3-carboxamidas tal y como queda sustancialmente



descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de diecinueve hojas, escrita a máquina por una sola cara.

Madrid, 4 OCT. 1968

FARBENFABRIK BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

GOMEZ ACEBO Y MOLINA

Por el Firmado: F. Hernández RGG