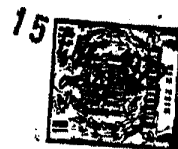


PATENTE DE INVENCION

Le A 11 897-Sp.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>H</u>



374464

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMIDO-QUINOXALIN-DI-N-
-OXIDOS-(1,4) DE ACIDO 2-HIDROXIMETIL-3-CARBOXILICO.

Solicitante FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad
alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk,
República Federal Alemana.

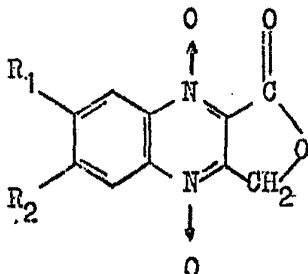
La presente invención se refiere a un pro-
cedimiento para preparar amida-quinoxalin-di-N-óxidos-
-(1,4) de ácido 2-hidroximetil-3-carboxílico, así como
a la aplicación de los nuevos compuestos como medica-
5. mentos para la medicina humana y veterinaria, pero tam



bién como aditivos a alimentos para la cria del ganado menor o del ganado cebado.

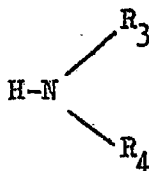
Se ha encontrado que se obtienen amido-qui-
noxalin-di-N-óxidos-(1,4)- de ácido 2-hidroximetil-3-

5. -carboxílico, si lactonas de la fórmula:



I

en la cual R₁ y R₂ pueden ser iguales o distintos y re-
presentan hidrógeno, radicales alquilo de bajo peso mo-
lecular, así como cloro, se hacen reaccionar en un dilu-
yente dentro del margen de temperatura de 0° a 80°C con
10. aminas de la fórmula:



II

en la cual R₃ y R₄ tienen un significado igual o dis-
tinto y representan hidrógeno o un radical alifático
eventualmente sustituido y, si uno de los radicales sig-
nifica hidrógeno, el otro puede representar OH ó NH₂.

15. Como radicales alquilo de bajo peso molecular
R₁ y/o R₂ sean mencionados preferiblemente metilo, etilo,
n-propilo e iso-propilo. Radicales alifáticos eventual-
mente sustituidos (R₃, R₄) son radicales alquilo y alqui-
20. leno de cadena recta o eventualmente ramificados con

3 374464



5. hasta 18 átomos de carbono (preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono) y eventualmente con una ligadura doble. Como sustituyentes de los radicales alifáticos entran en consideración hidroxil, alcoxi (1 a 4 átomos de carbono), CN, COO-alquilo (1 a 4 átomos de carbono), halógenos (preferiblemente cloro, así como un radical fenilo en la posición α , β u ω).

10. En el caso de grupos alquilo, éstos conjuntamente con el átomo de nitrógeno pueden ser parte componente de un sistema de anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que, en el caso del anillo de 6 miembros, en la posición para con relación al nitrógeno, como heteroátomos ulteriores, puede llevar oxígeno o azufre, así como un grupo N-alquilo (1 a 4 átomos de carbono). Bajo radicales alifáticos han de entenderse también radicales cicloalifáticos con 5, preferiblemente 6 átomos de carbono en el sistema de anillo, pudiendo éstos estar eventualmente también sustituidos.

20. Como aminas sean mencionadas, a título de ejemplo, amoniaco, metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, isobutilamina, ter-butilamina, estearilamina, etanolamina, 2-hidroxi-propilamina, 3-hidroxi-propilamina, 2-metoxietilamina, ciclohexilamina, 4-metilciclohexilamina, bencilamina, alilamina, dimetilamina, pirrolidina, hexametenimina, morfolina, tior-morfolina, hidroxilamina e hidracina.

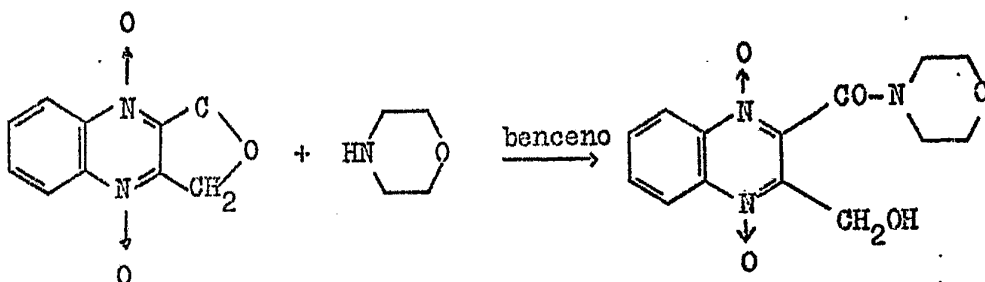
30. Por cada mol de lactona se aplica por lo menos 1 mol de amina. Pero también puede emplearse un exceso de amina. La reacción puede ser llevada a cabo dentro del margen de temperatura de aproximadamente 0° hasta



aproximadamente 80°C, preferiblemente de unos 20° a 40°C. Como diluyentes pueden emplearse disolventes tanto polares, como también no polares, tales como por ejemplo, agua, alcoholes (1 a 4 átomos de carbono), dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano, éter dialquílico (1 a 4 átomos de carbono), benceno, tolueno o naftas.

5.

A título de ejemplo, sea citada la reacción con morfolinás:



10.

Por lo general, se suspende la lactona en un diluyente y se la mezcla con por lo menos la cantidad equivalente de una amina primaria o secundaria o con amoníaco. La reacción es debilmente exotérmica y, al cabo de poco tiempo, se separa los 2-hidroximetil-3-carbonamido-quinoxalin-di-N-óxidos-(1,4) en forma cristalina. En el caso de emplearse dimetilformamida como disolvente, los productos de reacción a menudo están disueltos. En este caso, pueden concentrarse las soluciones obtenidas por evaporación en el vacío, respectivamente pueden mezclarselas con éter, separándose los 2-hidroximetil-3-carbonamido-quinoxalin-di-N-óxidos en forma cristalina.

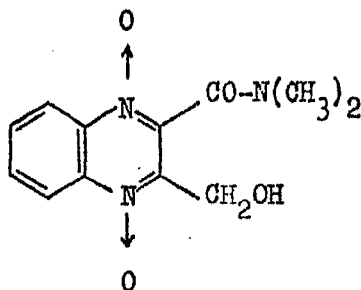
20.

Las indicaciones de temperatura en los siguientes ejemplos son grados centígrados.

374464¹⁵



Ejemplo 1

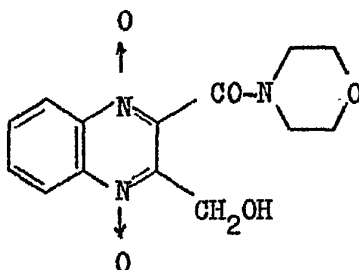


5. 21,8 g (0,1 mol) de 4,9-dióxido de 1-oxo-1,3-dihidro-furo [3,4-b]-quinoxalina se suspenden en 100 ml de dimetilformamida y se mezcla la suspensión con 12 g de una solución acuosa al 40-50 % de dimetilamina. La temperatura sube hasta aproximadamente 30° y se forma una solución parda. Al cabo de 15 minutos, se mezcla con 200 ml de éter y se obtienen 24 g (91,2 % de la teoría) de amido-quinoxalin-di-N-óxido-(1,4) de ácido 2-hidroxi-metil-3-N,N-dimetil-carbónico como cristales de color amarillo pálido que, después de la redisolución en alcohol, funden a 169-172° bajo descomposición.
10. Análisis: C₁₂H₁₃N₃O₄ (pesq. molecular 263)

15.

Calculado:	C 54,6 %	H 4,9 %	N 16,0 %
Encontrado:	C 54,7 %	H 4,6 %	N 16,0 %

Ejemplo 2



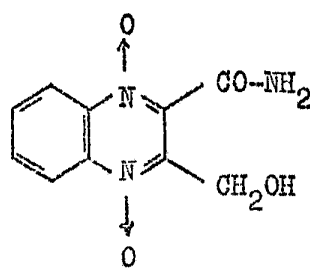
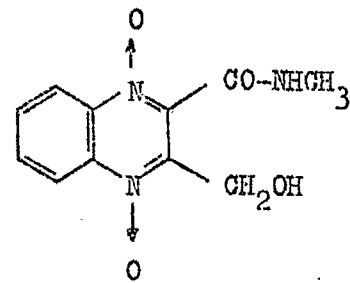


21,8 g (0,1 mol) de 4,9-dióxido de 1-oxo-1,3-dihidro-furo [3,4-b]-quinoxalina se suspenden en 200 ml de benceno y se agregan gota a gota 17,4 g (0,2 moles) de morfolina. Se forma una pasta espesa de color blanco amarillento. Al cabo de 10 horas se recoge por succión y se lava con benceno.

Se obtienen 28 g (91,7 % de la teoría) de 2-hidroximetil-3-morfolino-carbonil-quinoxalin-di-N-óxido como cristales de color amarillo pálido que, después de la redisolución en acetonitrilo funden a 210-212°C bajo descomposición.

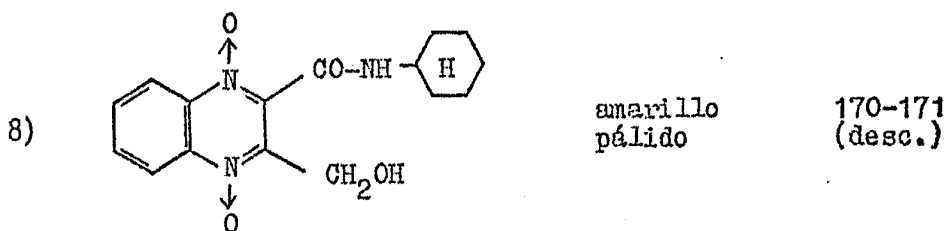
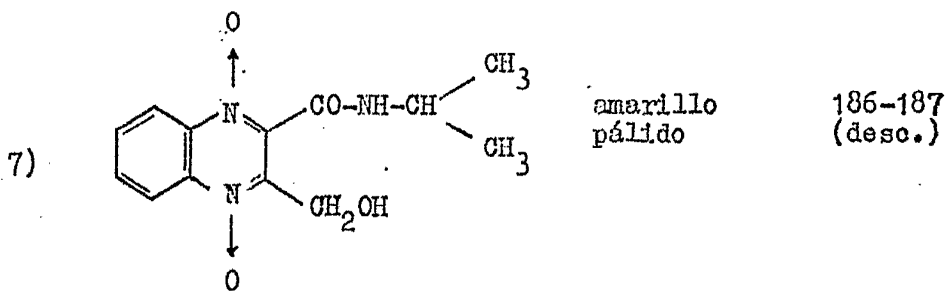
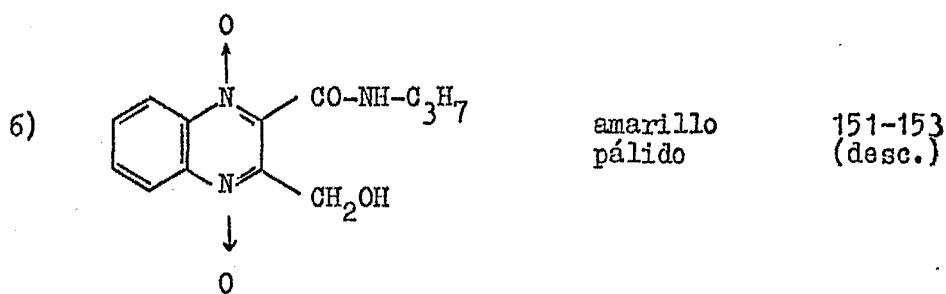
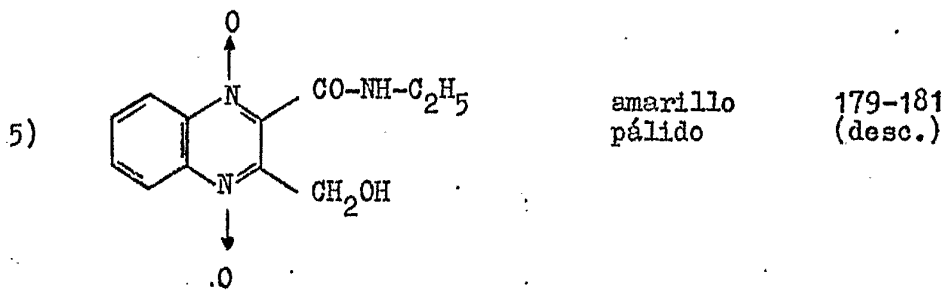
Análisis: $C_{14}H_{15}N_3O_5$ (peso molecular 305)
 Calculado: C 55,1 % H 4,9 % N 13,8 %
 Encontrado: C 55,3 % H 5,2 % N 13,8 %

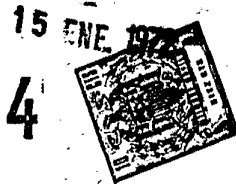
En forma análoga fueron preparados:

Ejem plo No	Compuesto	Color	P.f. °C
3)		blanco amarillento	185 (desc.)
4)		amarillo pálido	174-177 (desc.)

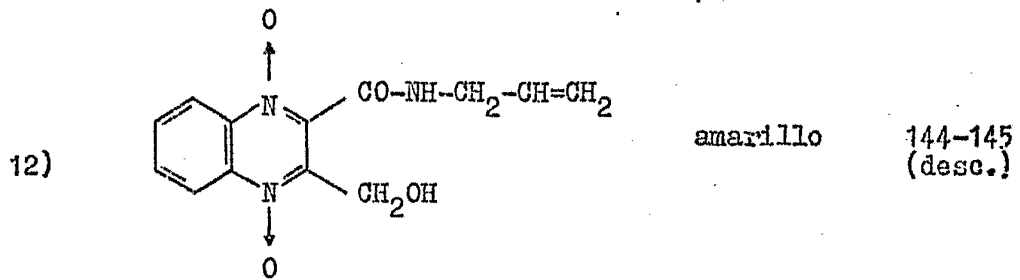
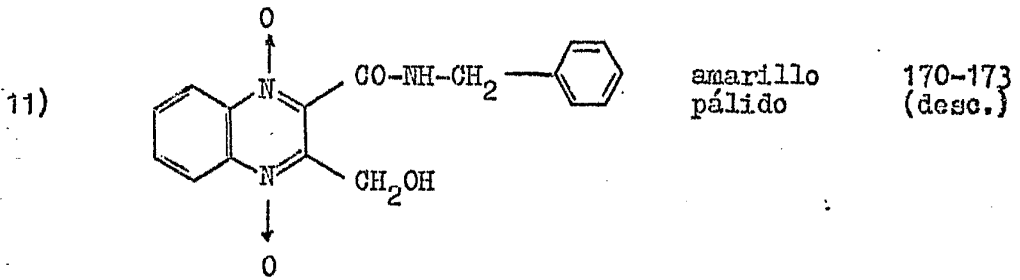
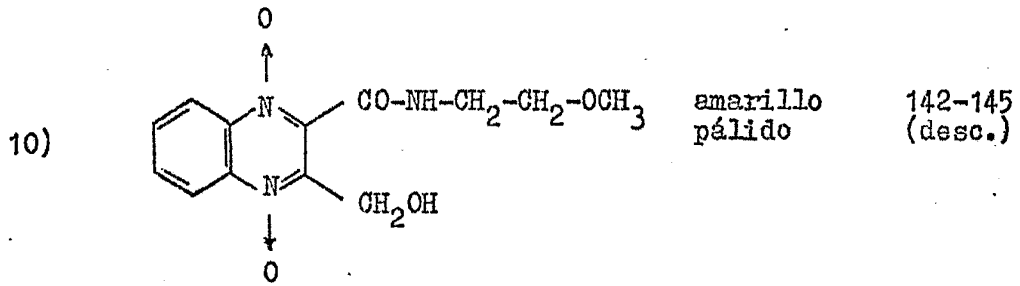
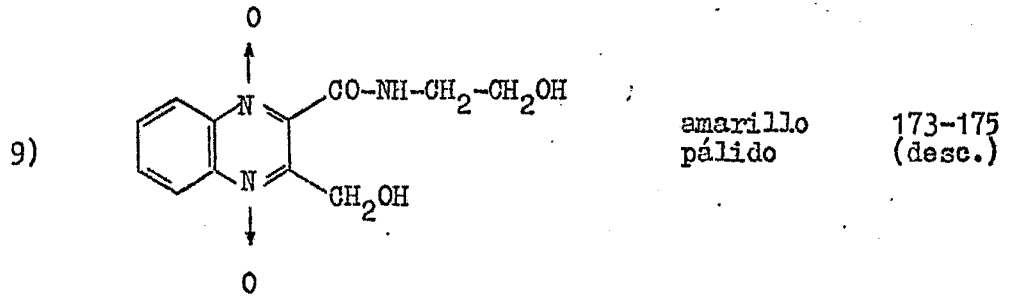


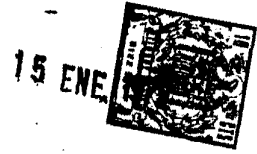
Ejem plo N ^o	Compuesto	Color	P.f. °C
----------------------------	-----------	-------	---------





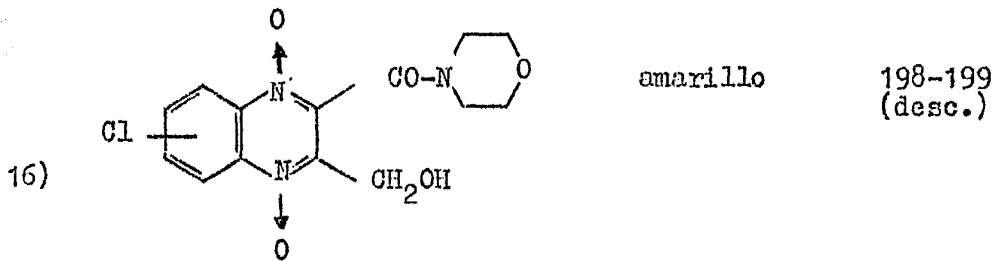
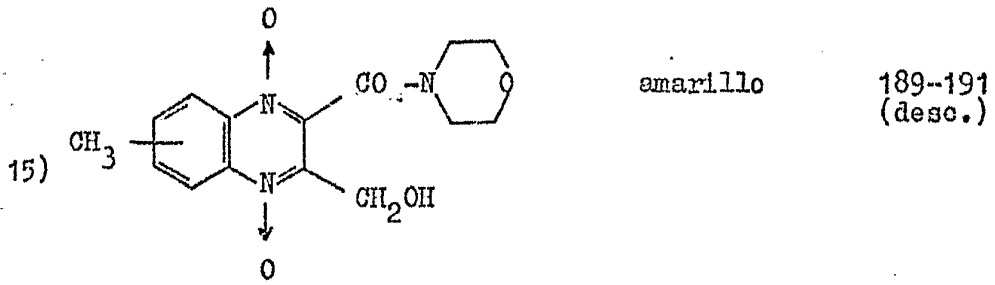
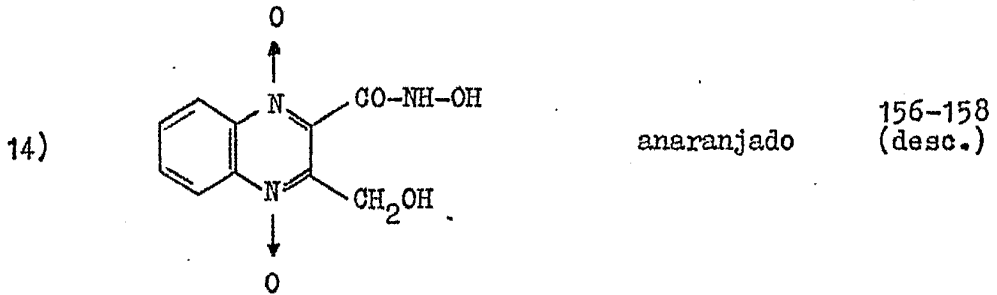
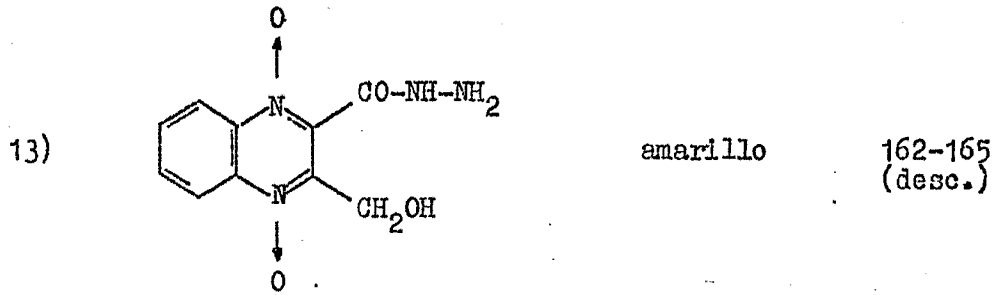
Ejem
plo No Compuesto Color P.f. °C





374464

Ejem plo Nº	Compuesto	Color	P.f. °C
----------------	-----------	-------	---------





374464

Ejem plo No	Compuesto	Color	P.f. °C
----------------	-----------	-------	---------

17)		amarillo	177-179 (desc.)
18)		amarillo	125-127
19)		blanco amarillento	157-160
20)		amarillo	149-151
21)		ceniciento	141-143

374464

15



La preparación de los compuestos puede explicarse con el siguiente ejemplo:

- 29,1 g (0,1 mol) de metilamido-quinoxalin-di-N-óxido-(1,4) de ácido 2-acetiloximetil-3-carboxílico
5. son introducidos en 100 ml de metanol que contienen 10 g de ácido clorhídrico al 37 % y calentados durante 5 minutos a 80°, disolviéndose el producto de partida y separándose, al cabo de poco tiempo, el 4,9-dióxido de 1-oxo-1,3-dihidro-furo [3,4-b]-quinoxalina en forma de cristales amarillos que, después de la redisolución en dimetilformamida, funden a 207° bajo descomposición.
- 10.

El metilamido-quinoxalin-di-N-óxido-(1,4) de ácido 2-acetiloximetil-3-carboxílico aplicado, fué obtenido como adentro:

15. 26,7 g (0,1 mol) de metilamido-quinoxalin-di-N-óxido-(1,4) de ácido 2-clorometil-3-carboxílico se suspenden en 100 ml de etanol y se mezcla con 16,4 g (0,2 moles) de acetato de sodio disueltos en 40 ml de agua. Se calienta durante 5 horas a 70° y seguidamente se enfría hasta 0° a 5°. Se precipitan 17 g (58,4 % de la teoría) de cristales amarillos de metilamido-quinoxalin-di-N-óxido-(1,4) de ácido 2-acetiloximetil-3-carboxílico que, después de la redisolución en acetonitrilo funden a 167-169°.
- 20.

25. También los demás compuestos que encuentran aplicación para el presente procedimiento, pueden ser obtenidos en forma análoga.

- Como ya se ha mencionado, los nuevos compuestos obtenidos según el procedimiento, muestran una eficacia quimioterapéutica. Su efecto quimioterapéutico
- 30.

- 374464

15 FEB 1958



- fue ensayado en animales (administración oral y subcutánea) con infecciones bacterianas agudas e in vitro. En ambos casos, muestran un efecto antibacteriano muy bueno, abarcando el campo de acción bacterias tanto
5. gramnegativas, como también grampositivas. Además, los compuestos son eficaces in vitro contra micoplasmas. Los compuestos pueden ser administrados tanto oral, como también parenteralmente. En el caso de la administración oral a animales, es factible también una administración
10. por medio de los alimentos o del agua de beber. Pueden servir también de aditivos a los alimentos en la cria de aves o del ganado menor al objeto de prevenir a enfermedades de cria y para el mejor aprovechamiento de los alimentos.
15. Por lo general, se ha comprobado ser ventajoso administrar, en el caso de infecciones agudas, cantidades de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 300 mg por kilogramo del peso del cuerpo y por día para obtener resultados eficaces. No obstante, en el caso dado, puede
20. ser necesario que uno se aparte de las citadas cantidades y, es decir, en dependencia del modelo de infección o de la clase de bacterias, del peso del cuerpo del animal de ensayo, respectivamente del animal a tratar, del tipo de la vía de administración, pero también en dependencia de la clase de animales y de su comportamiento
25. individual frente al medicamento, respectivamente de la clase de su formulación y del momento o del intervalo a que se hace la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente administrar menos que la precitada
30. cantidad mínima, mientras que en otros casos ha de sobre-

374464

15



pasarse el citado límite superior. En el caso de la administración de mayores cantidades, puede ser aconsejable repartirlas sobre el día en varias administraciones individuales.

5. Los nuevos compuestos 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, aerosoles, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales sustancias de vehículo comprenden diluyentes o sustancias de relleno, un medio acuoso estéril, así como diversos disolventes orgánicos atóxicos y similares. Naturalmente, las pastillas y sus similares que entran en consideración para una administración oral, pueden estar provistas de un aditivo edulcorante o lo similar. El compuesto terapéuticamente eficaz, en el precitado caso, ha de estar presente en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba indicado.
- 10.
- 15.
- 20.

25. En el caso de la administración oral, las pastillas pueden contener naturalmente también aditivos, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, conjuntamente con diversas sustancias suplementarias, tales como almidón, preferiblemente fécula de papas y similares, y aglutinantes, tales como polivinilpirrolidona, gomatina y lo similar. Además, pueden emplearse concomitantemente agentes lubrican-
- 30.



tes, tales como estearato de magnesio, sulfato laurílico de sodio y talco, para la producción de pastillas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires, destinados para la administración por vía bucal, la sustancia activa puede encontrar aplicación con diversos agentes correctores del sabor, colorantes, emulsivos y/o conjuntamente con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y compuestos similares o combinaciones.

5. Para el caso de la administración parenteral, pueden encontrar aplicación soluciones de las sustancias activas en aceite de sésamo o de maní o en propilenglicol acuoso ó N,N-dimetilformamida, así como soluciones acuosas estériles, en el caso de compuestos hidrosolubles.

10. Tales soluciones acuosas, en el caso necesario, deben ser amortiguadas en la forma usual y, además, el diluyente líquido previamente debe ser ajustado a la condición isotónica mediante la adición de la cantidad requerida de sal o glucosa. Tales soluciones se prestan particularmente bien para inyecciones intravenosas, intramusculares e intraperitoneales.

15. La preparación de tales medios acuosos estériles procede en forma conocida.

20. Del siguiente resumen resulta evidente la eficacia de algunos compuestos descritos, correspondiendo los números de los compuestos ensayados a los números de los ejemplos arriba citados. En los ensayos con animales, realizados con ratones blancos, los animales interperitonealmente infectados, fueron tratados por administración subcutánea u oral, como sigue:

25. 30.

374464



- 1) Una sola administración subcutánea u oral 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.
5. 2) Dos, respectivamente tres administraciones de 6,25 mg 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, respectivamente 150 mg/kg dos horas a antes o cinco horas después de la infección.
- 4) Cuatro administraciones de 50 mg, respectivamente 150 mg/kg dos 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.
- 10.

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

15. La DE_{100} (dosis eficaz) de los compuestos más eficaces contra E.Coli, respectivamente Staph.aureus 133 (por ejemplo los compuestos según los ejemplos 1, 6, 3, 4, 7, 9, 10, 12 y 13) con una sola administración oral o subcutánea está entre 6 mg/kg y 300 mg/kg. La DL_{50} (dosis letal), después de una sola administración oral a ratones, está dentro del margen de dosificación de aproximadamente 400 mg/kg hasta aproximadamente 3000 mg/kg. Por consiguiente, las sustancias son relativamente atóxicas, en virtud
20. de que los relativamente menos bien tolerables se distinguen por una mayor eficacia y, por ello, son administradas tan solo en dosis bajas. También en el tratamiento de ratas, las sustancias fueron bien toleradas con dos administraciones orales por día de 60 mg/kg durante 17 días.
- 25.

30. En el caso de infecciones ascendentes agudas de

las vías urinarias de la rata con *Proteus mirabilis* (pielonefritidos) se administraron con éxito dosis de 2 x 15 mg/kg por día durante 7 a 10 días y fueron toleradas bien. In vitro, las sustancias actúan con efecto bacteriostático y bactericida.

Capa	Compuestos del ejemplo.				
	1	2	3	4	5
En el ensayo con animales (ratones blancos) sobrevivientes en % el primer día después de la infección (DE ₁₀₀ en mg/kg) oral, resp. subcutánea.					
<i>E. coli</i> C 165	12 p.o.		6 p.o.	6 p.o.	
<i>Staph. aureus</i> 133	50 p.o.		25 p.o.	25 s.c.	200 p.o.
<i>Pseudomonas aerug.</i> W			125 p.o.	125 s.c.	125 s.c.
in vitro MHK in /ml medio según Klein					
<i>E. coli</i> 14	10	50	-	10	10
<i>E. coli</i> A 261	20	50	150	10	10
<i>Pseudomonas aerug.</i> 1	-	-	-	100	100
<i>Pseudomonas</i> Bonn	150	-	-	100	100
<i>Proteus vulgaris</i> sp.	5	50	-	10	10
<i>Klebsiella</i> K 10	10	50	-	10	10
<i>Klebsiella</i> S085	10	10	100	5	5
<i>Staph. aureus</i> Flensburgen	50	100	-	20	20
<i>Streptococcus</i> pyogenes	50	100	150	20	100

Capa

Compuestos del ejemplo

	1	2	3	4	5
Mycoplasma gal- lisepticum					
S 6	50	-	200	-	-
MS	--	-	100	-	-
M 278 K	-	-	200	-	-
en medio de cultivo PPIO					

Compuestos del ejemplo

Capa

6

7

8

9

En el ensayo con anima- les (ratones blancos) sobrevivientes en % el primer día después de la infección (DE ₁₀₀ en mg/kg) <u>oral, resp. subcutánea</u>				
E.coli C	25 p.o.	12 p.o.	-	30 p.o.
Staph. aureus 133	50 p.o.	50 p.o.	100 s.c.	100 s.c.
Pseudomonas aerug. W.	150 s.c.	50 % con 250 p.o.	-	50 % con 100 s.c.
<u>in vitro</u> MHK in /ml <u>medic según Klein</u>				
E.coli 14	10	10	30	10
E.coli A 261	10	10	150	10
Pseudomonas aerug.1	150	150	150	150
Pseudomonas Bonn	150	150	150	50
Proteus vulgaris sp.	10	10	30	5
Klebsiella K 10	100	50	-	5
Klebsiella 3085	100	50	30	5



Compuestos del ejemplo

Capa	6	7	8	9
Staph. aureus Flensburgen	20	20	20	100
Streptococcus pyogenes	100	100	50	50
Mycoplasma gal- lisepticum S 6 MS M 278 en medio de cultivo PPLO	6 50 25	- - -	- - -	12,5 25-50 50

Compuestos del ejemplo

Capa	10	11	12	13	15
En el ensayo con ani- males (ratones blan- cos) sobrevivientes en % el primer día después de la infec- ción (DE ₁₀₀ en mg/kg) oral, resp. subcutánea					
E. coli C 165	25 p.o.	-	25 p.o.	25 s.c.	-
Staph. aureus 133	100 s.c.	100 p.	100 p.o.	100 s.c.	
Pseudomonas aerug. W	-	-	25 s.c.	125 s.c.	-
in vitro MHK in /ml medio según Klein					
E. coli 14	10	30	50	100	-
E. coli A 261	10	150	100	100	-

374464



Compuestos del ejemplo

Capa	10	11	12	13	15
Pseudomonas aerug.1	150	-	-	-	-
Pseudomonas Bonn	100	-	150	150	150
Proteus vulgaris sp.	5	20	10	150	-
Klebsiella K 10	10	-	50	100	-
Klebsiella 8085	10	10	10	100	-
Staph. aureus Flensungen	30	50	100	-	-
Streptococcus pyogenes	50	50	100	-	-
Mycoplasma gal- lisepticum S 6 MS M 278 en medio de cultivo PPLO	-	-	-	-	-

Compuesto del ejemplo

Capa	6	7	8
Mycobacterium tuberculosis H ₃₇ R _v (Caldo Difco- EB , resp. medio de cultivo de huevo)	100	40-100	100

NOTA

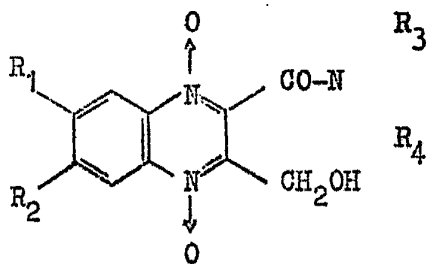
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se

hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania con el nº P 18 13 918.9 de 11 de diciembre de 1.968, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del

5. referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMIDO-QUINOXALIN-DI-N-OXIDOS-(1,4) DE ACIDO 2-HIDROXIMETIL-3-CARBOXILICO; caracterizándose por lo siguiente:

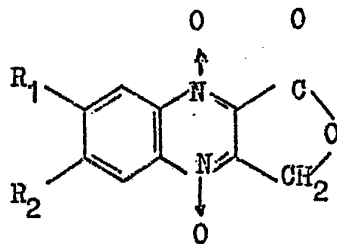
10.

1.- Procedimiento para la obtención de amido-quinoxalin-di-N-óxidos-(1,4) de ácido 2-hidroximetil-3-carboxilico, de fórmula:



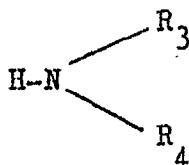
15. en la cual R₁ y R₂ pueden ser iguales o distintos y representan hidrógeno, radicales alquilo de bajo peso molecular, así como cloro, y R₃ y R₄ tienen un significado igual o distinto y representan hidrógeno o un radical alifático eventualmente sustituido y, si uno de los radicales significa hidrógeno, el otro puede representar OH ó NH₂, caracterizado porque lactonas de fórmula:

20.





en la que R₁ y R₂ se definen como anteriormente, se hacen reaccionar, en un diluyente, dentro del margen de temperatura de 0° a 80°C, con aminas de fórmula:



5. en la que R₃ y R₄ se definen como anteriormente.

2.- Procedimiento para la obtención de amido-quinoxalin-di-N-óxidos-(1,4) de ácido 2-hidroximetil-3-carboxílico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 21 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 ENE. 1972

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

L. GOMEZ ACEBO Y MODRY
D. D. Firmado: F. Hernández Ruiz