



# 386981

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C.07</u>
SUBCLASE <u>5</u>

P A T E N T E  
D E

## I N T R O D U C C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 2-OXO-1, 2-DIHI-DROQUI-NOXALINAS" a favor de la firma española FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A., "FAES", domiciliada en Bilbao-Lemiacó.

= . =

## MEMORIA DESCRIPTIVA

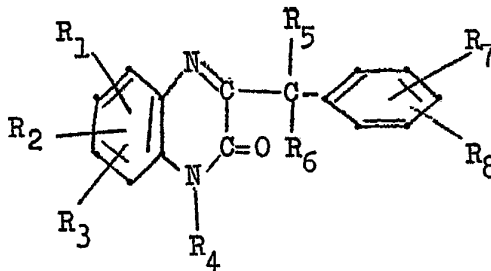
La presente patente se refiere a un procedimiento de preparación de nuevas dihidroquinoxalonas (2) sustituidas en posición 1 por un resto básico y en posición 3 por otro resto bencilo, que a su vez puede llevar en el átomo de carbono alifático algunos de los sustituyentes del tipo de los indicados más adelante. El propio núcleo bencénico de la dihidroquinoxalina, lo mismo que el de la cadena lateral pueden ser sustituidos. La invención se refiere igualmente a las sales y a los compuestos de amonio cuaternario de las nuevas dihidroquinoxalonas (2).

Las nuevas quinoxalonas tienen por fórmula gene-

386981



ral:



5.

en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , lo mismo que  $R_7$  y  $R_8$ , representan al hidrógeno, a un halógeno o a un grupo alquilo, hidroxilo, alquiloxi, aciloxi, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, nitro o tioéter, mientras que  $R_4$  representa grupos dialquileminoalquilo, aminoalquilo, alquil-N-piperidilo o alquil-N-morfolilo y  $R_5$  y  $R_6$  representan al hidrógeno o a grupos alquilo de hasta cinco átomos de carbono, hidroxilo, aciloxi, alquiloxi, amino, acilamino, mono- o dialquilemino.

10.

15.

En la literatura técnica están descritas numerosas quinoxalonas sustituidas. Por el contrario, las quinoxalonas sustituidas en posición 1 por un resto básico y en posición 3 por un bencilo no se conocían hasta los trabajos científicos de M. Pailer y colaboradores (*Monatshefte für Chemie* 93, 1005 (1962) y H. Zellner y G. Zellner (*Chimia*, 19, 587 (1965), protegidos posteriormente por varias patentes extranjeras que no han sido registradas en España dentro del plazo de prioridad que concede la ley.

20.

25.

J. Druey y A. Hüni han preparado, en el curso de una larga serie de ensayos, quinoxalinas sustituidas, compuestos de quinoxalinio e incluso algunas 2-oxo-1-2-dihidroquinoxalinas. Estos compuestos han sido también ensa-



yados farmacológicamente y se ha comprobado que tienen un pronunciado efecto tonificante sobre el corazón aislado de rana, de manera análoga a los glucósidos cardiotónicos (Helv. Chem. Acta. XXXV, 2301 (1952)).

5. Se ha encontrado, de manera totalmente inesperada y sorprendente que por la doble sustitución, anteriormente indicada, en las posiciones 1 y 3 de las quinoxalonas, se puede conseguir un efecto totalmente diferente cuando el sustituyente en la posición 3 es un resto bencilo. Tales sustancias se distinguen por su pronunciada eficacia analgésica, análoga a la de la morfina.
- 10.

15. R. L. Mc Kee, M. K. Mc Kee y R. W. Bost han preparado quinoxalonas sustituidas en 1 por el grupo dialquilaminoalquilo, pero que sólo llevan un metilo en la posición 3 (J. Am. Chem. Soc. 68, 2116 (1946)). Estos compuestos no permiten obtener el efecto deseado.

Se ha descubierto que es posible obtener, por los métodos ya conocidos indicados más adelante, los nuevos compuestos cuya fórmula general se indicó anteriormente:

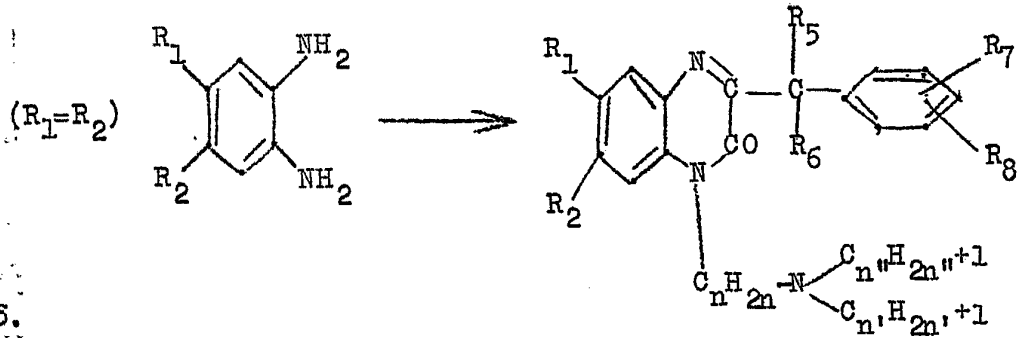
20. 1. Transformación de o-diaminas, del tipo de la o-fenilendiamina, con los ácidos fenilpirúvicos sustituidos o no, o sus derivados reactivos, para formar las 2-oxo-1-2-dihidroquinoxalinas, e introducción subsiguiente del resto dialquilaminoalquilo en el átomo de nitrógeno situado en posición
25. 1 mediante un derivado reactivo del aminoalcohol correspondiente, si es necesario con la ayuda de agentes de condensación como el hidróxido, el etilato o la amida de sodio o la piridina. Este procedimiento permite obtener, con o-fenilendiaminas no sustituidas o con o-fenilendiaminas cuyos sus-



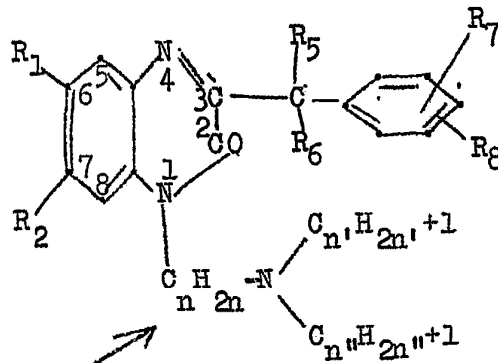
tituyentes  $R_1$  y  $R_2$  sean idénticos y estén situados simétricamente con relación al núcleo bencénico, derivados bien definidos. Por el contrario, empleando o-fenilenodiaminas con un sólo sustituyente  $R_1$  o con varios diferentes o asimétricamente situados, se obtienen así dos compuestos isómeros que luego pueden, en ciertos casos, ser aislados. Las fórmulas desarrolladas indicadas más abajo sirven para explicarlo con más detalle. En estas fórmulas  $n$ ,  $n'$  y  $n''$  representan números enteros y positivos y  $R_1$  a  $R_8$  tienen la significación que se les dió anteriormente.

5.

10.

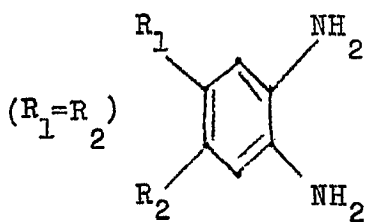


15.

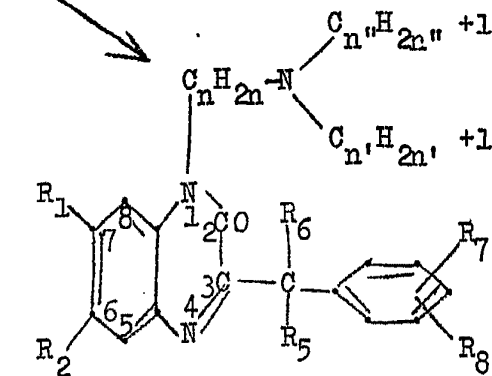


20.

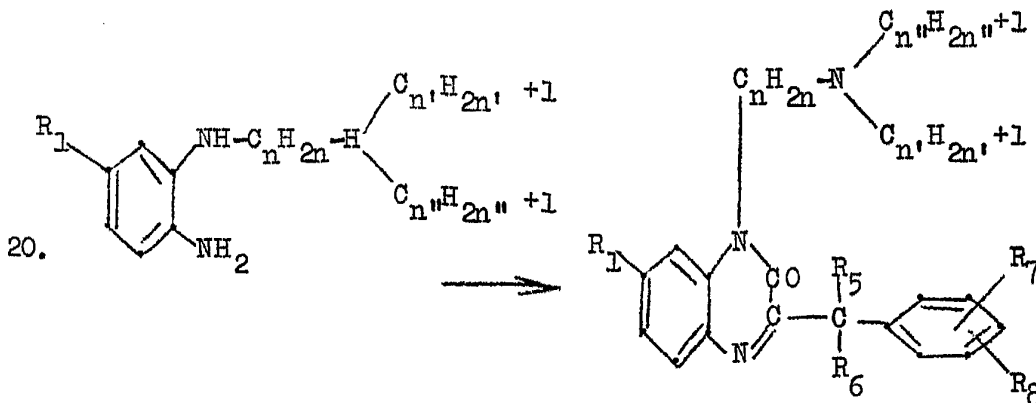
386981



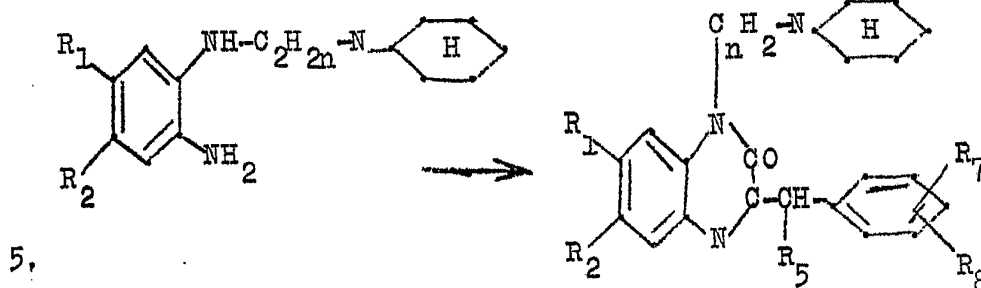
5,



2. Transformación de o-diaminas, que en uno de los átomos de nitrógeno lleven el resto dialquilaminoalquilo deseado o que estén sustituidas por un grupo que ulteriormente pueda transformarse en dicho resto (por ejemplo, un grupo  $\beta$ -hidroxietilo), con el ácido fenil-pirúvico o sus derivados reactivos. Este procedimiento, contrariamente al descrito en primer lugar y cuando intervienen o-fenilendiaminas sustituidas en el núcleo bencénico, permite obtener compuestos cuyo sustituyente fundamental ocupa una posición bien definida. Las fórmulas estructurales siguientes aclaran estas circunstancias.



386981



3. Transformación de o-diaminas aminoalquiladas en el átomo de nitrógeno, o sustituidas con un resto alquil-N-piperidilo o alquil-N-morfolilo, mediante derivados reactivos, especialmente haluros de ácidos fenilpirúvicos. Estas

10. transformaciones transcurren con particular facilidad y rapidez y son ventajosas siempre que pueden obtenerse los haluros del ácido fenilpirúvico sin que se descompongan.

4. En ciertos casos, sobre todo cuando es difícil procurar se o-diaminas sustituidas o cuando los productos o diaminados no pueden obtenerse sino con gran dificultad, resultan eficaz proceder como sigue:

15.

o-Nitroanilinas sustituidas se aminoalquilan en el nitrógeno y se convierten luego en anilidas mediante los ácidos fenilpirúvicos o sus derivados reactivos, especialmente los haluros. Por reducción catalítica, con hierro y ácido acético o con sulfuro amónico, se forma la o-diaminoanilina que por cierre del anillo se convierte inmediatamente en quinoxalina. Los grupos amino eventualmente formados en otra posición no reaccionan.

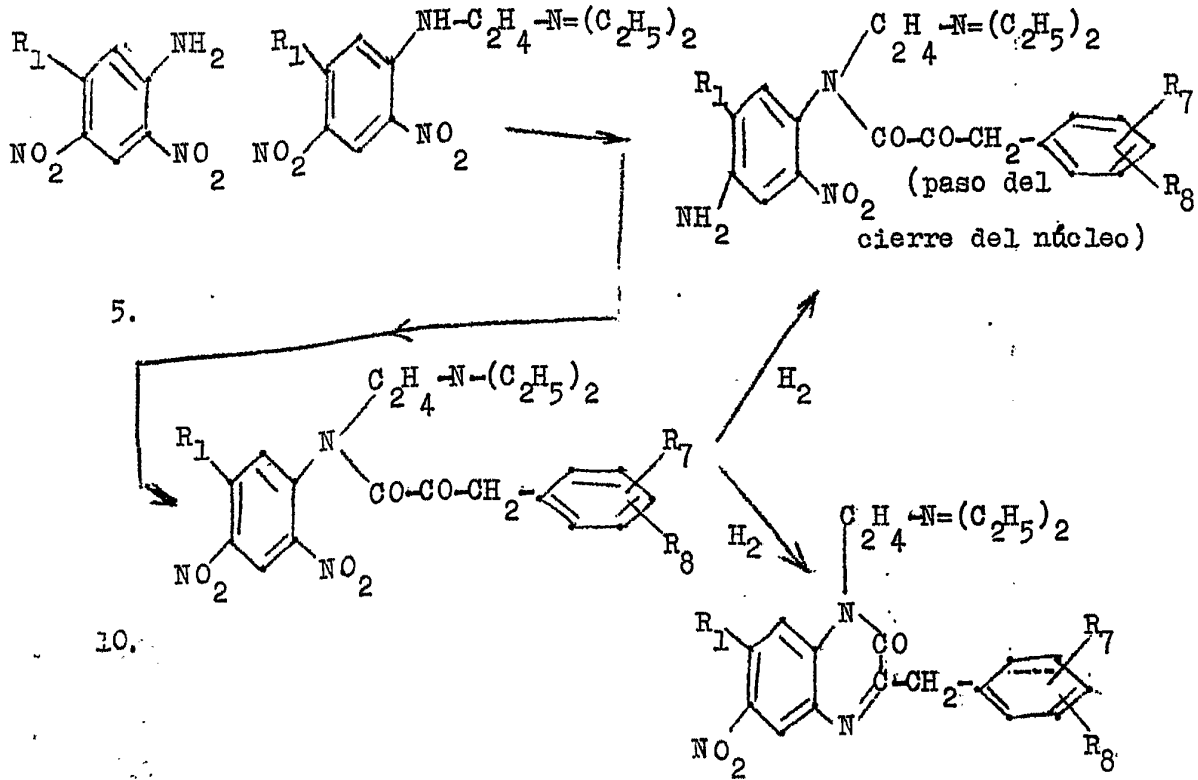
20.

25.

Este procedimiento es particularmente ventajoso en el caso de reducciones que no transcurren de manera definida, porque permite la separación de los diferentes pro-



ductos. El esquema adjunto ilustra la reacción:



5.

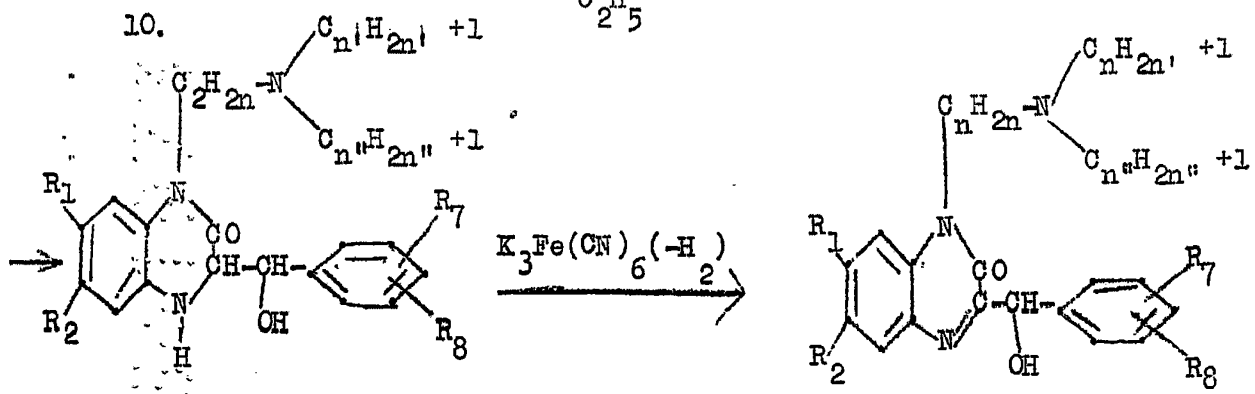
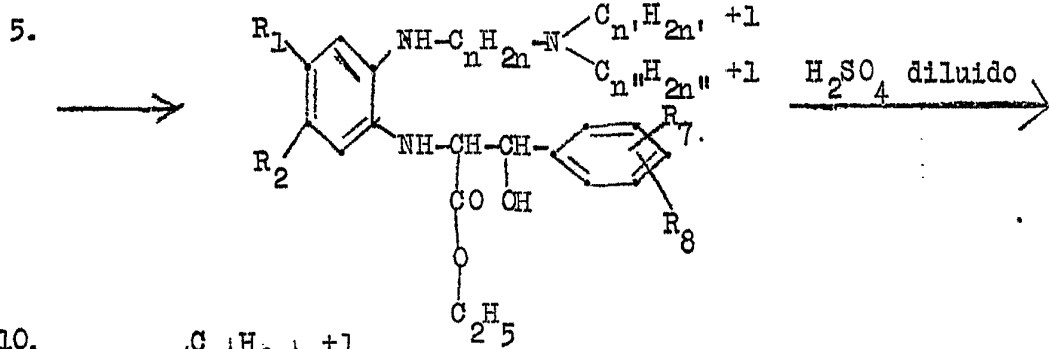
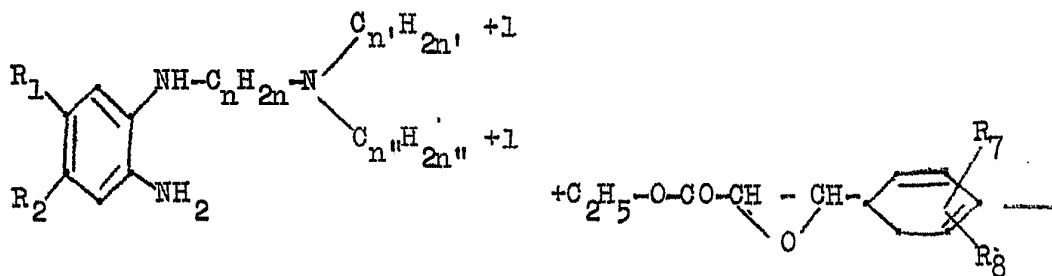
10.

15.

20

5. Transformación de o-diaminas N-sustituidas, por ejemplo, dialquilaminoalquiladas, con ésteres glicídicos. Los ésteres de aminoácidos que aparecen como productos intermedios no precisan ser aislados, ya que por tratamiento con ácido sulfúrico diluido se transforman directamente en tetrahidroquinoxalin-2-onas. Estas se prestan fácilmente a la deshidrogenación con oxidantes como el ferricianuro potásico para dar las 1-dialquilaminoalquil-3  $\alpha$ -hidroxibencilquinoxalones (2) correspondientes.

A continuación se da un ejemplo de esta transformación:



15.

Los ejemplos que siguen, de ningún modo limitativos ni restrictivos, sirven para ilustrar los métodos aplicados:

Ejemplo 1.- Preparación de la 1-(dietilaminoetil)-3-bencil-quinoxalona(2).

20.

Se disuelven 9 g. de ácido fenilpirúvico en 50 ml. de etanol y se añade esta solución a otra de 10 g de N-dietilaminoetil-o-fenilenodiamina en un poco de etanol. La mezcla se hierve a reflujo durante media hora y precipita una sustancia sólida blanca que es el anilo del ácido o-β-

386981



- dietilaminoetilamino)-fenilpirúvico. Sin aislar el producto separado, se evapora el etanol al vacío de la trompa de agua y el residuo se calienta otra media hora a 100°, lo que provoca el cierre del núcleo con separación de agua. El
5. aceite viscoso obtenido se disuelve en ácido clorhídrico (1:1), la solución se lava varias veces con éter, se alcaliniza con amoníaco y se extrae por dos veces con cloruro de metileno. Se seca el extracto, se evapora el disolvente y el residuo se destila a 0,01 mm. de Hg. de presión y a
10. 190°C de temperatura en el baño de aire. Rendimiento, 13 g (80% del teórico); Punto de fusión = 31°.

Ejemplo 2.-Preparación de la 1-(dietilaminoetil)-3-(p-metoxibencil)-quinoxalona (2).

15. Se disuelven 10 g. de ácido p-metoxifenilpirúvico en 50 ml. de etanol y la solución se añade a otra de 10 g. de N-dietilaminoetil-o-fenilenodiamina en un poco de etanol. Se hierve la mezcla a reflujo durante media hora, tras lo que se calienta otra media hora a 100° y en vacío. El aceite pardo y viscoso resultante se disuelve en ácido clorhídrico (1:1) y la solución se lava con éter, se alcaliniza
20. con amoníaco y se extrae dos veces con cloruro de metileno. Se seca el extracto y se separa el disolvente; el residuo se destila a la presión de 0,01 mm. Hg. Rendimiento, 14 g (80% del teórico).

25. Ejemplo 3.- Preparación de la 1-(dietilaminoetil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-quinoxalona (2).

Se suspenden 12 g. de ácido 3,4-dimetoxifenilpirúvico en 100 ml. de etanol y la suspensión se añade a una solución de 10 g. de N-dietilaminoetil-o-fenilenodiamina en



un poco de etanol. Con un ligero calentamiento se logra enseguida la disolución del ácido en suspensión. Entonces se hace hervir a reflujo la mezcla una media hora y luego se evapora el alcohol al vacío de la trompa de agua; el residuo se calienta otra media hora a 100° en vacío. Cuando se haya producido el cierre del anillo se disuelve la masa en ácido clorhídrico (1:1) y la solución se lava con éter. De las soluciones concentradas se separa frecuentemente el clorhidrato que puede recristalizarse en isopropanol, dando un punto de fusión de 192°. La solución clorhídrica se alcaliniza con amoníaco y se extrae con cloruro de metileno. El extracto se seca, se elimina el disolvente y el residuo se destila a 0,01 mm. Hg. de presión y en baño de aire a 220°. Rendimiento, 17 g (85 % del teórico).

15. Ejemplo 4.-Preparación de la 1-(dietilaminoetil)-3-(3,4-metilenodioxibencil)-quinoxalona (2).

Se suspenden 12 g. de ácido metilenodioxifenilpirúvico en 100 ml. de etanol y la suspensión se añade a 10 g. de N-dietilaminoetil-o-fenilenodiamina en un poco de etanol. Se produce un ligero calentamiento y se logra una solución clara. Lo mismo que en el ejemplo anterior, se calienta la mezcla, primero a reflujo y luego a 100° en vacío. Al acidificar con ácido clorhídrico (1:1) precipita el clorhidrato, que recristalizado en isopropanol funde a 220°. Después de alcalinizar con amoníaco se extrae con cloruro de metileno y se destila a 0,01 mm. Hg. de presión en baño de aire a 220°. Se obtienen 17 g. (85 % del teórico) de un aceite viscoso, de color amarillo claro.

25. Ejemplo 5.- Preparación de la 1-(dietilaminoetil)-3-(3,4-

386981



-dimetoxibencil)-6-cloroquinoxalona (2).

Se hace hervir a reflujo por tres horas una solución de 55,3 g. de 2-dietilaminoetilamino-5-cloranilina en 530 ml. de metanol, a la que se han agregado 47 g. de ácido dimetoxifenilpirúvico. Luego se destila el metanol y se calienta al residuo durante una hora a 110<sup>o</sup>-120<sup>o</sup>, bajo el vacío producido por una trompa de agua. Resulta un aceite amarillo y extraordinariamente viscoso que se disuelve en benceno. Esta solución se extrae con ácido clorhídrico (1:1). Los extractos reunidos se tratan con carbón, se filtran, se alcalinizan con amoniaco y se extraen con benceno. Los extractos bencénicos se secan con sulfato de sodio anhidro; separando el benceno por destilación, se obtiene el producto en forma de un aceite muy viscoso y casi incoloro que hierve entre 240<sup>o</sup> y 246<sup>o</sup> a una presión de 0,5 mm. Hg.

Ejemplo 6.- Preparación de la 1-(dietilaminoetil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(o 7-)cloroquinoxalona (2).

Se disuelven 32,5 g. de 4-cloro-o-fenilenodiamina en 80 ml. de etanol absoluto y se calienta a reflujo con 45 g. de ácido dimetoxifenilpirúvico. Se obtiene una solución clara en principio, pero de la que transcurrida una media hora se separan cristales rápidamente. Se continúa calentando media hora más, se enfría y se separa el magma cristalino por filtración al vacío; los cristales se lavan con alcohol. Después de recristalizada en dioxano, la 3-dimetoxibencil-6-(o 7-) cloroquinoxalona (2) tiene un punto de fusión de 202<sup>o</sup>. Esta quinoxalona se pone en suspensión en 250 ml. de alcohol absoluto y se trata con una solución de

386981



- 3,2 g. de sodio en 750 ml. de alcohol, obteniéndose rápidamente una disolución clara. Sobre ésta, hirviendo a reflujo, se van vertiendo gota a gota hasta 19 g. de cloruro de dietilaminoetilo recién destilado, se produce una viva reacción durante la cual se separa cloruro sódico. Después de calentar nuevamente por una hora, se enfría, se separa el cloruro sódico por filtración y se evapora el disolvente. El residuo siruposo se disuelve en benceno calentando ligeramente y la solución se extrae varias veces con ácido clorhídrico (1:1). Las pequeñas cantidades de 3-dimetoxibencil-6 (o 7-) quinoxalona (2) que no habían reaccionado precipitan, se separan por filtración y se purifican de nuevo por recristalización. La solución clorhídrica se alcaliniza con amoníaco y se extrae por dos veces con un poco de benceno. Después de secar el extracto con sulfato sódico anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene la base en forma de aceite muy viscoso, de color amarillo claro, que hierve entre 245° y 250° a una presión de 6-7 mm. Hg. El rendimiento alcanza los 33,5 g. Las dos quinoxalonas isómeras de posición no se dejan separar por destilación.
5. Ejemplo 7.- El procedimiento descrito en el ejemplo 6 puede simplificarse como sigue:

Se calienta a reflujo durante dos horas una mezcla de 32,5 g. de 4-cloro-o-fenilendiamina con 45 g. de ácido dimetoxipirúvico en 80 ml. de alcohol absoluto. La mezcla, en la que cristaliza parcialmente la 3-dimetoxibencil-6 (o 7-) cloroquinoxalona (2), se trata con una solución de 5,7 g. de sodio en 800 ml. de alcohol absoluto, con lo que vuelve a producirse una disolución total. A la mez-



cla, hirviendo a reflujo, se añaden gota a gota 31 g. de cloruro de dietilaminoetilo y se sigue como en el ejemplo 6.

5. Se obtienen 98,5 g. de la base quinoxalona, lo que corresponde a un rendimiento total de 80%.

Ejemplo 8.-Preparación de la 1-(dietilaminoetil)-3-(p-nitrobencil)-quinoxalona (2).

10. Se hace hervir a reflujo durante una hora 34 g. de ácido p-nitrofenilpirúvico y 35 g. de N-dietilaminoetil-o-fenilenodiamina en 200 ml. de alcohol absoluto. Se separa el alcohol por destilación y se calienta el residuo en vacío, durante una hora, al baño de maría. Luego se disuelve en 250 ml. de ácido clorhídrico (1:1), se filtra con carbón para eliminar las resinas y se alcaliniza con amoníaco. La base se extrae cuatro veces con dicloreto. El extracto se seca con sulfato sódico anhidro, el disolvente se evapora y el residuo se destila al vacío. Se obtiene un aceite amarillo rojizo que hierve a 175<sup>o</sup>, a una presión de 0,2 mm. Hg. Destilados por tres veces se obtienen 16 g. de producto con  $n_D = 1,549$ .

15. Ejemplo 9.- Preparación de la 1-(morfolinoetil)-3-(p-metoxibencil)-quinoxalona (2).

20. Se hace hervir a reflujo durante ocho horas 26,6 g de p-metoxibencilquinoxalona (2) en 250 ml. de xilol con 15,5 g. de cloruro de morfolinoetilo y 20 g. de potasa. La solución aún caliente se filtra, el xilol se separa por destilación y el aceite que queda se malaxa con isopropanol. Los cristales se recristalizan varias veces en isopropanol y se obtiene un producto de color amarillo vivo, que funde

25.

386981



a 1519.

Como antes se dijo, este procedimiento cuya patente de Introducción valedora por diez años nosotros solicitamos con arreglo a la Ley, ha sido descrito en las patentes austríacas 226710 (1963), 228204 (1963) y 242150 (1965); alemana 1198552 (1965) y francesa 1393957 (1965), sin que se haya hecho uso del derecho de prioridad que concede la Ley para su registro, ni se haya introducido o practicado el procedimiento hasta ahora en España.

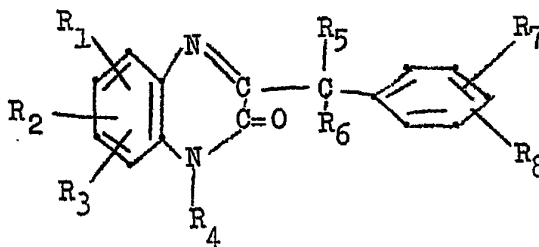
5. Descrita suficientemente en lo que precede la naturaleza y objeto de la presente solicitud, así como el modo de llevarla ventajosamente a la práctica, y demostrado que se trata de un positivo adelanto sobre lo hasta ahora conocido y practicado en España, y que su adopción resultará beneficiosa, se solicita registro de Patente de Introducción con arreglo a las siguientes.

REIVINDICACIONES

=====

Descrito el objeto del presente invento se declaran como no divulgadas ni practicadas en España las siguientes reivindicaciones:

1. Un procedimiento de obtención de 2-oxo-1,2-dihidroquinoxalinas de fórmula general:



25. en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, lo mismo que R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representan



386981



al hidrógeno, a un halógeno o a un grupo alquilo, hidroxilo, alquiloxi, aciloxi, amino, mono o dialquilamino, acilamino, nitro o tioéter, mientras que  $R_4$  representa grupos dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquil-N-piperidilo o alquil-N-morfolilo y  $R_5$  y  $R_6$  representan al hidrógeno o a grupos alquilo de hasta cinco átomos de carbono, hidroxilo, aciloxi, alquiloxi, amino, acilamino, mono o dialquilamino, así como las sales y compuestos de amonio cuaternario de dichas quinoxalinas, caracterizado porque se hacen reaccionar una

5. ortodiamina con un ácido fenilpirúvico o sus derivados reactivos, sustituidos o no, y el producto intermedio resultante con un aminoalcohol o un derivado reactivo del mismo.

10.

2. Un procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado además porque la introducción del resto aminoalquílico se realiza en presencia de un agente condensante como un hidróxido, alcóxido o amiduro alcalino o la piridina.

15.

3. Un procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque las dos reacciones mencionadas en la primera reivindicación se realizan en una sola fase, sin necesidad de aislar el producto intermedio.

20.

4. Un producto según las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque la ortodiamina empleada está sustituida en la posición 1 por un grupo dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquil-N-piperidilo o alquil-N-morfolilo.

25.

5. Un procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque en lugar de una ortodiamina se emplea una ortonitroanilina que subsiguientemen

386981



te se reduce a diamina con simultáneo cierre del anillo nitrogenado.

6. Un procedimiento de obtención de 2-oxo-1,2-dihidroquinoxalinas.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 16 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 2 de Enero 1972

p.a.

JAIME ISERN

p.p.

  
Firmado: JOSE F. NIETO