

29 MAR 1972

| |
|------------------------|
| SECCION TECNICA |
| CLASIFICACION I. P. C. |
| CLASE _____ |
| SubCLASE _____ |

P.- 50.486
 B 217.44
 Case P.O. (Corp)
 5257A IH/GH(SDG)

401333

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar 1er CERTIFICADO DE ADICION

a nombre de PFIZER INC.
 entidad norteamericana

| |
|-----------------------|
| Int. Cl.º: C07D//A61K |
| |
| |

con domicilio en 235 East 42nd Street, Nueva York 17,
 N.Y., Estados Unidos de América.

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE
 PRINCIPAL Nº 388.787, SOLICITADA EL 2 DE MARZO
 DE 1971 POR: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUE
 VAS QUINOXALINA-1,4-DIOXIDOS, 2-HETEROCICLICO SUS
 TITUIDAS"
 (Clase Internacional C07d)

15.3.72

POOR QUALITY

401333

29 MAR



- 1 -

Esta invención es un Certificado de Adición a la solicitud española N^o 388.787, solicitada el 3 de marzo de 1.971 y se refiere a quinoxalin-di-N-óxidos, y más particularmente a una serie única de ésteres alquílicos de ácido 3-metilquinoxalin-di-N-óxido-2-carboxílico sustituidos en la porción de alquilo del éster mediante N-alquilcarbamiloxi, dialquilaminoaciloxi, carboxiaciloxi, alcoxicarbonyloxi, haloaciloxi y las sales de adición básicas, cuaternarias y ácidas de los mismos, que poseen actividad antibacteriana contra microorganismos patógenos, y a los métodos para la promoción de ganancia en peso y consumo de alimento de los animales.

A través de los años los efectos ininterrumpidos para descubrir nuevos agentes antibacterianos y más útiles han conducido al desarrollo de una amplia variedad de compuestos orgánicos característicos incluyendo numerosos congéneres de quinoxalin-di-N-óxidos. Landquist, et al., J. Chem. Soc., 2052 (1956), en una búsqueda para encontrar compuestos de actividad antibacteriana o antiprotozoaria mejoradas, reportó la preparación de varios derivados de

15.3.72

401333

29



2-metil- y 2,3-dimetilquinoxalin-di-N-óxidos en los cuales los grupos metilo fueron convertidos a grupos tales como bromometil-acetoximetil e hidroximetilo, incluyendo 3-metil-2-carbetoxiquinoxalin-di-N-óxido. Sin embargo no se reporta utilidad alguna para ninguno de estos compuestos. La patente francesa M3717, otorgada el 3 de enero de 1966, da a conocer 2-quinoxalincarboxamida-di-N-óxidos en los que el grupo carboxamida puede estar substituido con un grupo alquilo, alquilo substituido, arilo, aralquilo o cicloalquilo. También se dan a conocer, pero no se indica su estructura, los correspondientes ésteres substituidos de ácido 2-quinoxalincarboxílico. Se reportó que estos compuestos son útiles en la terapia humana como agentes antituberculosos, antibacterianos, anticancerosos, antivirales y antiprotozoarios.

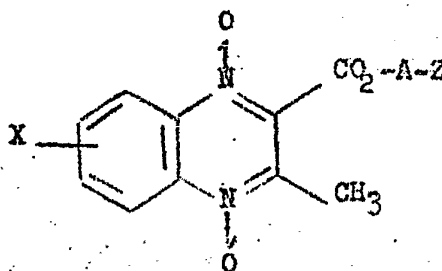
La patente belga No. 697,975, otorgada el 3 de noviembre de 1967 describe una variedad de derivados N-substituidos de 3-metil-2-quinoxalincarboxamida-di-N-óxido en donde el N-substituyente es fenilo, fenilo substituido, dodecilo o etilo, así como también el 3-metil-2-carbetoxiquinoxalin-di-N-óxido correspondiente. Se mencionó que estos compuestos son de valor como intermediarios para la preparación de agentes para la protección de la vegetación y como agentes farmacéuticos. Las patentes belgas Nos.

401333



721,724; 721,725; 721,726; 721,727 y 721,728; publicadas el 2 de abril de 1969, describen una variedad de derivados de 3-metil-2-quinoxalincarboxamida-di-N-óxido N-substituidos en donde N-substituyente es el hidroxialquilo, alcoxialquilo inferior, carboalcoxialquilo, monoalquilaminoalquilo o di(alquilo)aminoalquilo, como agentes antibacterianos.

Los nuevos quinoxalin-di-N-óxidos antibacterianos y promotores de crecimiento de esta invención son representados por la fórmula:



en donde X es un sustituyente en la posición 6 ó 7 seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, metilo y metoxi; A es alquileno que tiene de 2 a 5 átomos de carbono; y Z es aciloxi de la fórmula $-O_2CR$ en donde R se selecciona del grupo que consiste de alquilo que contiene de 4 a 10 átomos de carbono; alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; alquilamino que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, carbo-

401333

29M



xialquilo que contiene de 2 a 8 átomos de carbono; y alquilo substituido en donde el substituyente alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono y dicho substituyente se selecciona del grupo que consiste de cloro, bromo y dialquilamino en donde el alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono;

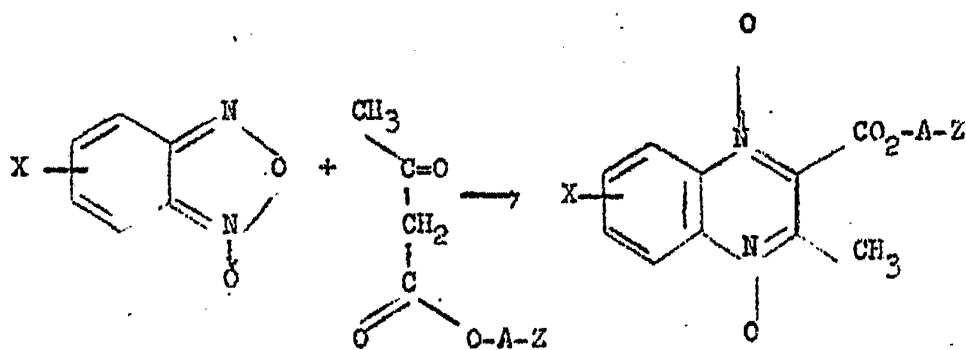
las sales de adición de ácido en donde Z es dialquilaminoaciloxi; sales básicas farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde Z es carboxiaciloxi; y sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables de alquilo inferior de los mismos en donde Z es dialquilaminoaciloxi.

De interés particular, debido a su actividad antibacteriana in vivo e in vitro y actividad promotora del crecimiento animal, son los compuestos en los que X es hidrógeno o cloro, A es alquileno que tiene de 2 a 3 átomos de carbono y Z es n-octanoiloxi, (etoxicarbonil)oxi, 3-carboxipropioniloxi, o 4-carboxibutiriloxi.

De conformidad con el procedimiento empleado para preparar los ésteres alquílicos de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico de esta invención se pone en contacto un benzofurano adecuadamente substituido con un derivado de éster acetoacético según se ilustra en este esquema:

401333

29



en donde X y A son según se definieron previamente, y Z es alcanoiloxi.

Como un factor necesario del procedimiento aquí descrito, las secuencias de la reacción descrita arriba deben efectuarse en la presencia de una base. Tal base es de caracter variable. Por ejemplo, se pretende que dichas bases incluyan aminas orgánicas, amoníaco, e hidróxidos, hidruros y alcóxidos de metales alcalinos. Ejemplos de tales bases son amoníaco, aminas primarias tales como n-propilamina, n-butilamina, anilina, ciclohexilamina, bencilamina, p-toluidina, etilamina, octilamina, aminas terciarias tales como dietilamina, N-metilpirrolidina, N,N-dimetilpiridina, N-metilmorfolina y 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-5-noneno; hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, etóxido de sodio, metóxido de potasio e hidruro de sodio. La base preferida para emplearse en el procedimiento es una amina orgánica, amoníaco o un alcóxido.

En la práctica, una solución o suspensión del benzofurano adecuadamente substituido y el acetoacetato reque-

401333

29



rído, en un solvente inerte a la reacción tal como etanol, N,N-dimetilformamida, benceno, tetrahidrofurano, cloroformo o hexametilfosforamida, es tratado con un alcóxido, por ejemplo, etóxido de sodio. Se prefiere emplear por lo menos una cantidad equimolar del benzofurano y del acetoacetato, mientras que la cantidad de la base puede variar de una cantidad catalítica hasta la proporción equimolar. La reacción se lleva a cabo a temperaturas de ambiente, aunque la mezcla de reacción puede ser calentada a 100°C. para acelerar la formación del producto. El tiempo de reacción es crítico, pero variará dependiendo de la reactividad de los materiales de partida, de la temperatura y del solvente empleados. Se obtienen rendimientos apreciables de los productos deseados con períodos de reacción que varían desde 15 hasta 24 horas.

Los benzofuranos y acetoacetatos requeridos o bien ya están disponibles o pueden ser preparados fácilmente por los expertos en el arte. Por ejemplo, la síntesis de benzofuranos con distintos substituyentes es descrita por Kaufman, et. al., en Advan. Heterocyclic Chem., 10, 1 (1969). Los acetoacetatos son preparados fácilmente a partir de dicetenos de acuerdo al procedimiento general de Brintzinger, et al., Chem. Ber., 83, 103 (1950).

Los quinoxalin-di-N-óxidos de esta invención se

401333

29 MAR 1950



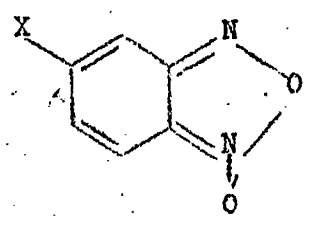
obtienen de la condensación de benzofurano y benzofuranos sustituidos con ésteres acetoacéticos de manera que las posiciones 2 y 3 de la estructura anelada resultante representen el carbono del grupo carbonilo y el carbono del grupo metileno activo del acetoacetato.

Los substituyentes sobre la porción benceno de los 1,4-dióxidos del éster de ácido 3-metil-2-quinoxalin-carboxílico pueden variar ampliamente. Por ejemplo, por lo menos uno de los siguientes substituyentes puede estar presente: hidrógeno, metilo, metoxi, cloro, flúor, bromo y trifluorometilo. De manera similar, los substituyentes pueden incluir metiltio, metilsulfonilo, metilsulfinilo, trifluorometiltio, trifluorometoxi, acetilo, amino, nitro, dimetilamino, acetamido, sulfamilo y mono- y dimetilsulfamilo, metilsulfonilamino, mercapto, hidroxí, acetoxi, carboxi, carboxamido y mono- y dimetilcarboxamida, ciano, aldehído y fosfono. Las posiciones preferidas en el anillo de benceno condensado de dichos productos finales son las posiciones 6 ó 7. Las posiciones favorecidas para los substituyentes sobre el anillo de arilo de los benzofuranos de partida que conducen a los productos finales son las posiciones 5 ó 6. Cuando uno de dichos benzofuranos sustituidos es condensado con el acetoacetato requerido, se produce un quinoxalin-di-N-óxido substituido en la po-

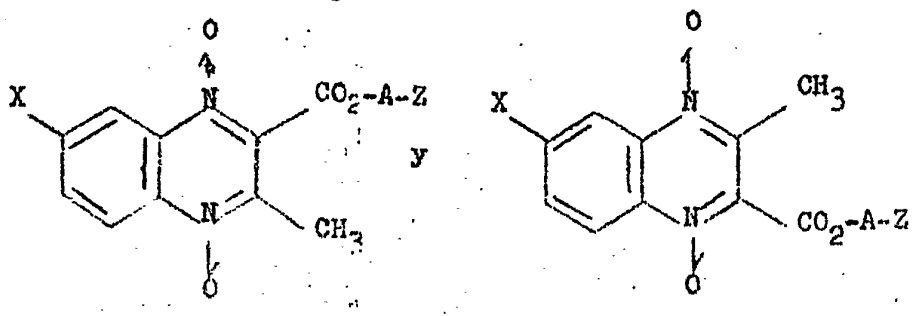
- 8 -
401333



sición 6 ó 7. Esta formación de productos múltiple se debe a las dos posibilidades de orientación del fragmento acetoacetato en el producto final. Por ejemplo, si se reacciona un benzofurano 5-substituido de la fórmula:



con un reactivo $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{-A-Z}$, se obtienen dos productos, un quinoxalin-di-N-óxido substituido en las posiciones 6 y 7, según se muestra por las fórmulas:



Si el benzofurano 5-substituido correspondiente es empleado como el material de partida se forman los mismos dos productos posibles.

La mezcla de isómeros es recuperada mediante métodos conocidos por los expertos en el arte. En muchas de las preparaciones descritas en las que un material sólido



401333

do, frecuentemente cristalino, se separa de la mezcla de reacción, tal parece que este sólido consiste predominantemente de uno de los isómeros. Dicho isómero puede ser purificado mediante recristalización repetida a partir de un solvente adecuado hasta lograr un punto de fusión constante. El otro isómero, el que está presente en menores cantidades en el material sólido aislado originalmente, es el producto predominante en el licor madre. Puede ser recuperado del mismo mediante métodos conocidos por los expertos en el arte, por ejemplo, mediante la evaporación del licor madre y cristalización repetida del residuo hasta lograr un producto de punto de fusión constante. Alternativamente, la mezcla de reacción puede ser extraída ya sea antes o después de evaporar hasta sequedad.

Aun cuando dichas mezclas pueden ser separadas mediante métodos conocidos por los expertos en el arte, por razones prácticas es ventajoso utilizarlas según se aislan de la reacción. Además, es frecuentemente ventajoso purificar estas mezclas de isómeros por lo menos mediante una recristalización o mediante trituración de un solvente adecuado. Dichas recristalización o trituración permiten, por lo tanto, la separación de la mezcla de isómeros de posición de materiales extraños tales como el material de partida y productos secundarios indeseables.

29 MAR



401333

La identificación de los isómeros no se ha completado. Ambos isómeros de un compuesto dado, sin embargo, exhiben el mismo tipo de actividad, por ejemplo, como promotores del crecimiento animal o como agentes antibacterianos.

Los compuestos de la presente invención en donde 2 es hidroxí son preparados más convenientemente a partir de los análogos aciloxi requeridos mediante hidrólisis ácida. En la práctica un 1,4-dióxido de éster alquílico de ácido 3-alkuil-2-quinoxalincarboxílico, substituido en la posición alquilo del éster mediante una porción alcanoiloxi, es añadido a una solución ácida acuosa, por ejemplo, sulfúrica, fosfórica o clorhídrica. En general, la concentración del ácido es de aproximadamente 1 - 12N, siendo una gama preferida de 10 - 12N. La hidrólisis se lleva a cabo a temperaturas que varían desde 0 hasta 50°C. con una temperatura preferida de 25 a 35°C. y un período de reacción de 30 minutos hasta 3 horas. Después que se completa la reacción se añade agua a la mezcla y el pH es ajustado a 5 usando una solución acuosa de una base adecuada, por ejemplo hidróxido de sodio. Después se extrae la mezcla varias veces con un solvente adecuado tal como cloroformo, y la capa orgánica es separada, secada sobre sulfato de sodio y concentrada al vacío hasta sequedad.



401333

La segunda etapa en la secuencia que se refiere a la remoción del grupo protector p-butilo se lleva a cabo usando ácido mineral diluido tal como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico. En la práctica, un 1,4-dióxido de éster de N-t-butiloxicarbonilaminoalquilleno del ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico, en un solvente adecuado miscible con agua tal como etanol o metanol, es tratado con por lo menos un equivalente molar de dicho ácido y preferiblemente con un exceso de 10 a 50%. La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre los límites de 0 y 50°C., siendo preferida una temperatura de reacción de 25 a 35°C., y un período de reacción de 30 minutos hasta 3 horas. Un método de aislación conveniente consiste de la remoción del solvente y el exceso de ácido bajo presión reducida. La sal resultante puede ser purificada ulteriormente mediante recristalización de, o trituración con un solvente adecuado.

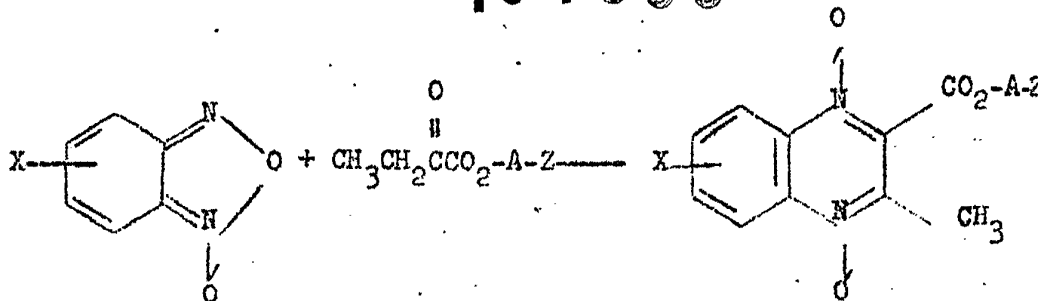
En adición a las rutas sintéticas mencionadas anteriormente para obtener los compuestos de la presente invención existen tres formas de preparación adicionales.

La primer ruta alternativa comprende la condensación de un benzofurano con un alfa-cetoéster, que se ilustra de la siguiente manera:

29 MAR 1951



401333

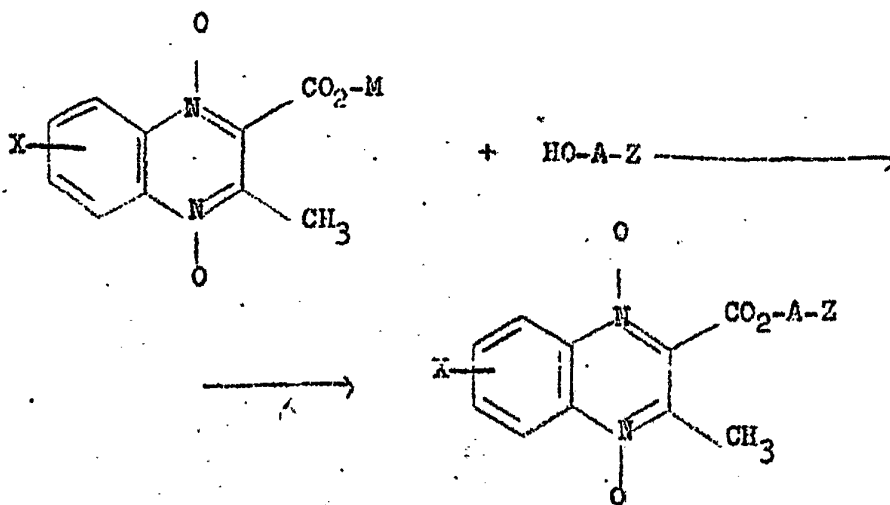


en donde X, A y Z son según se indicó previamente.

Las condiciones de reacción y los solventes son esencialmente los que se indicaron previamente para la condensación de un benzofurano y un éster de acetoacetato, siendo la base preferida un alcóxido de metal alcalino. El procedimiento de tratamiento posterior y la aislación del producto son según se indicó previamente.

Los alfa-cetoésteres empleados como los reactivos de partida para la reacción descrita arriba son preparados convenientemente por cualquier experto en el arte, por ejemplo, de acuerdo al método descrito por Vogel, et al., Helv. Chim. Acta., 33, 1231 (1950).

La segunda ruta alternativa comprende una reacción de transesterificación de un éster de ácido 3-alkil- $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ -2-quinoxalincarboxílico con un alcohol de la fórmula HO-A-Z , en donde A y Z son según se indicaron previamente, y se puede representar de la siguiente manera:



en donde X es según se indicó previamente y M es alquilo inferior o fenilo.

En la práctica, el éster fenílico o de alquilo inferior de partida es tratado con por lo menos una cantidad equimolar, y preferiblemente 100 - 200% en exceso del alcohol requerido, HO-A-Z, y un ácido, por ejemplo ácido toluensulfónico o ácido clorhídrico. Este ácido se puede usar en cantidades catalíticas o en cantidad tan grande como la proporción equimolar más un exceso de 10 a 20%. La reacción puede llevarse a cabo o bien en un solvente tal como benceno, tolueno o xileno o directamente, es decir, sin un solvente. Sin embargo, se prefiere que se emplee un solvente para proporcionar una sola fase de contacto. La temperatura de reacción variará con la tempera-

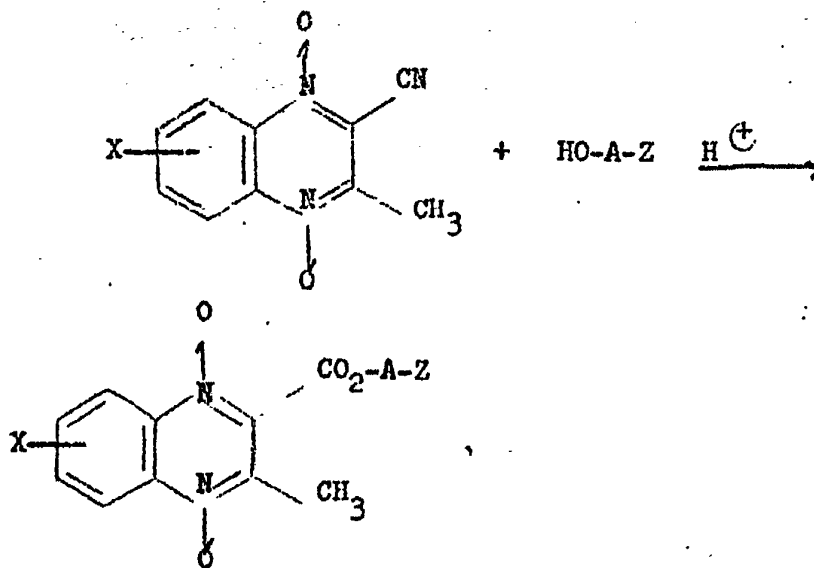
401333

29 MAY



tura de reflujo del solvente empleado. En términos generales son adecuadas temperaturas de 90 a 110°C. para llevar a cabo la reacción antes mencionada, dependiendo los tiempos de reacción de la dilución de la mezcla de reacción y de las reactividades de los reactivos de partida. Los productos son aislados removiendo el solvente al vacío, seguido por trituración o recristalización de un solvente apropiado. Los ésteres de ácido 3-alkil-2-quinoxalincarboxílicos requeridos, usados como reactivo de partida en el esquema II, se preparan de acuerdo al método de Issidorides, et al., J. Org. Chem., 31, 4057 (1966).

El tercer método alternativo para la preparación de los compuestos emplea la alcoholisis de los di-N-óxidos de 2-cianoquinoxalina de la siguiente manera:



29 MAR 1957



401333

en donde X, A y Z son según se indicaron previamente.

En la práctica el nitrilo es calentado con por lo menos una cantidad equimolar y con una cantidad tan grande como 100% del alcohol requerido en la presencia de por lo menos una cantidad equimolar más tanto como un 20% en exceso de un ácido tal como ácido clorhídrico o sulfúrico, en un solvente inerte a la reacción, o se procede a la reacción directamente. Un elemento necesario en la reacción descrita arriba es por lo menos una cantidad equimolar de agua. En general las temperaturas del baño de vapor son adecuadas para efectuar dicha reacción. Los tiempos de reacción no son críticos, pero variarán con la temperatura y con la reactividad de los compuestos de partida.

El procedimiento de procesamiento posterior involucra la remoción del alcohol en exceso al vacío seguido por trituración del producto con un solvente adecuado.

Los 2-ciano-3-alquinoxalin-di-N-óxidos requeridos son sintetizados a partir del benzofurano correspondiente y el beta-cetonitrilo adecuado. Los beta-cetonitrilos son obtenidos fácilmente mediante métodos conocidos por los expertos en el arte, por ejemplo, de acuerdo a los procedimientos descritos en "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1956, pág. 348.

Los compuestos de la presente invención, en donde



401333

Z es carboxiaciloxi y X y A son según se indicaron previamente, son sintetizados a partir de aquellos en donde Z es hidroxí, mediante la acilación de dicha porción hidroxí empleando una forma activada de un ácido dicarboxílico. Dicha activación puede lograrse a través del haluro ácido, anhídrido mixto o el anhídrido cíclico sencillo, todos en la presencia de un aceptor de protones tal como una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina. También es útil en la condensación descrita anteriormente, utilizando el ácido dicarboxílico y un alcohol, el agente de condensación carbodiimida.

En la práctica, el éster hidroxialquílico del 1,4-dióxido de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico es acilado con por lo menos una cantidad equimolar, más tanto como 100% en exceso de un ácido dicarboxílico activado seleccionado del grupo mencionado anteriormente. Dicha reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico tal como acetona, cloruro de metileno o cloroformo. Las temperaturas de reflujo son favorecidas, variando los tiempos de reacción de 2 a 6 horas. Según se mencionó previamente, se emplea un aceptor de protones en cantidades molares equivalentes al ácido dicarboxílico.

La reacción es detenida subsecuentemente en agua, después se extrae con un solvente inmiscible en agua y la capa acuosa es acidificada con ácido clorhídrico concentrado



401333

hasta un pH de aproximadamente 3. El producto liberado es extraído en cloroformo y la capa orgánica es separada, secada sobre sulfato de sodio y concentrada al vacío hasta sequedad. El producto residual puede ser purificado ulteriormente mediante recristalización de un solvente apropiado.

La acilación de la porción hidroxílica con ésteres de cloroformiato de alquilo conduce a aquellos análogos en donde Z es alcoxicarbonilo, y se lleva a cabo empleando el éster hidroxialquílico apropiado y un éster de halogenoformiato en un solvente tal como cloroformo o cloruro de metileno, en la presencia de una amina terciaria, por ejemplo, piridina o trietilamina. Generalmente, es ventajoso emplear una cantidad tan grande como 100% en exceso del halogenoformiato y de la amina terciaria.

Experimentalmente, una solución del éster hidroxialquílico y amina terciaria, enfriada a 0°C., es tratada con el haloformiato requerido. Después de 1 - 2 horas a temperatura de ambiente la mezcla de reacción es tratada con una solución saturada del carbonato de sodio y después se lava con ácido clorhídrico 6N. El solvente, conteniendo el producto, es secado posteriormente y se evapora hasta sequedad. El producto es triturado o recristalizado usualmente a partir de un solvente adecuado.



401333

De manera similar, los congéneres de los productos de la presente invención en donde Z es cloro- o bromoaciloxi y N- alquilcarbamiloxi son sintetizados poniendo en contacto el éster hidroxialquílico requerido con un haluro de cloro- o bromoacilo o isocianato de alquilo, respectivamente.

La reacción de los compuestos de cloro- o bromoaciloxi mencionada anteriormente, con por lo menos dos moles de una amina secundaria, en un solvente inerte a la reacción tal como benceno, cloroformo o cloruro de metileno a 50 - 90°C. durante 1 - 3 horas, produce los compuestos en donde Z es dialquilaminoaciloxi.

Estas aminas terciarias resultantes son cuaternizadas rápidamente mediante tratamiento con por lo menos una cantidad equimolar de un agente alquilante adecuado, por ejemplo, un haluro de alquilo o éster sulfonato de alquilo. Dicha reacción se lleva a cabo más convenientemente a temperaturas elevadas en un solvente inerte a la reacción tal como acetona, tetrahidrofurano o benceno. El producto, que se forma generalmente como un precipitado a medida que procede la reacción, es removido por filtración de la mezcla de reacción enfriada y posteriormente es recristalizado.

Un método alternativo de preparar estas sales cuaternarias, e igualmente efectivo, comprende la substitución de una amina terciaria por una amina secundaria en la reac-



40.1333

ción mencionada arriba con compuestos en donde Z es cloro- o bromo- aciloxi. En dicha reacción, los compuestos de la presente invención en los que Z es cloro- y bromo-aciloxi, disueltos en cloruro de metileno o en cloroformo, son tratados con por lo menos un equivalente molar más una cantidad tan grande como un exceso de 100%, de la trialkilamina apropiada a temperaturas de baño de hielo por un lapso de 6 a 12 horas. Las sales cloruro o bromuro cuaternarias resultantes son aisladas convenientemente mediante filtración de la mezcla de reacción.

Según se hizo notar previamente, los compuestos de esta invención en los que Z es dialquileminoaciloxi pueden formar sales de adición de ácido cuando se considera que tales sales de adición de ácido son el equivalente completo de las bases libres. Los compuestos básicos de la presente invención son convertidos a las sales de adición de ácido mediante interacción de la base con un ácido, ya sea en un medio acuoso o no acuoso. De manera similar, tratando las sales de adición de ácido con una solución de base acuosa, por ejemplo, con hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos y bicarbonatos de metales alcalinos, o con un catión metálico que forma un precipitado insoluble con el anión ácido, se logra la regeneración de la forma de base libre. Tales conversiones se llevan a

401333



cabo mejor de la forma más rápida posible y bajo condiciones de temperatura y de acuerdo a un método dictados por la estabilidad de los productos básicos. Las bases así regeneradas pueden ser convertidas otra vez a las mismas o a otra sal de adición de ácido.

En la utilización de la actividad quimioterapéutica de estos compuestos de la presente invención que forman sales, se prefiere, por supuesto, utilizar las sales farmacéuticamente aceptables. Aunque la insolubilidad en agua, alta toxicidad o carencia de naturaleza cristalina puede hacer cualquier especie particular de sal inadecuada o menos deseable para usarse como tal en una aplicación farmacéutica dada, las sales insolubles en agua o tóxicas pueden ser convertidas a las correspondientes bases farmacéuticamente aceptables mediante descomposición de la sal según se describió arriba, o alternativamente se pueden convertir a cualquier sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable deseada.

Ejemplos de ácidos que proporcionan aniones farmacéuticamente aceptables son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico o sulfuroso, fosfórico, acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, málico y glucónico.

Un aspecto característico de los compuestos de

40 1333



la presente invención en los que Z es carboxiaciloxi y A y X son según se indicó previamente es su habilidad para formar sales básicas. Dichos compuestos son convertidos a las sales básicas mediante interacción de dicho ácido con una base apropiada en un medio acuoso o no acuoso. Tales reactivos básicos empleados adecuadamente en la preparación de dichas sales pueden ser de naturaleza variable, y se pretende abarcar tales bases como aminas orgánicas, amoníaco, hidróxidos alcalinometálicos, carbonatos, bicarbonatos, hidruros y alcóxido, así como también hidróxidos, hidruros, alcóxidos y carbonatos de metales alcalinotérreos. Ejemplos representativos de tales bases son amoníaco, aminas primarias tales como n-propilamina, n-butilamina, anilina, ciclohexilamina, bencilamina, p-toluidina, etilamina, octilamina, aminas terciarias tales como dietilanilina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y 1,5-diazabicyclo- $\sqrt{4,3,0}$ -5-noneno; hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidruro de calcio e hidróxido de bario.

Según se indicó previamente, los quinoxalin-di-N-óxidos de la presente invención son todos fácilmente adaptados a uso terapéutico como agentes antibacterianos y como promovedores del crecimiento. Compuestos típicos de interés en esta serie incluyen 1,4-dióxido de éster 2-(3-

401333



carboxipropioniloxi)etílico de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico 1,4-dióxido de éster 2-(4-carboxibutiriloxi)etílico de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico; 1,4-dióxido de éster 2-(octanoiloxi)etílico de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico; 1,4-dióxido de éster 2-[(etoxicarboxil)oxi]etílico de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico.

Los productos valiosos de esta invención son notablemente efectivos en el tratamiento de una amplia variedad de microorganismos patógenos. Por lo tanto, son útiles como antimicrobianos industriales, por ejemplo, en el tratamiento de aguas, control de la lana, conservación de pintura y de madera, así como también para propósitos de aplicación tópica como desinfectantes.

Para uso in vitro, por ejemplo, para aplicación tópica, a menudo será conveniente mezclar el producto seleccionado con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como aceite vegetal o mineral o una crema emoliente. Similarmente, los compuestos se pueden disolver o dispersar en vehículos o solventes líquidos tales como agua, alcohol, glicoles o mezclas de los mismos u otros medios inertes farmacéuticamente aceptables, esto es, medios que no tienen efectos perjudiciales sobre el ingrediente activo. Para tales propósitos generalmente será aceptable emplear concentraciones de ingredientes activos que varían desde apro

401333
ximadamente 0.01% hasta aproximadamente 10% por peso ²⁰ MAH



base en la composición total.

Cuando se determina la actividad *in vitro* de un antibiótico, la sensibilidad de los distintos microorganismos a un antibiótico es determinada mediante la comúnmente aceptada técnica de doble dilución seriada. Las concentraciones finales de compuestos por ml. variarán desde 100 mg. en el primer tubo hasta 0.19 mcg. en el décimo tubo. El inóculo consiste de 0.5 ml. de una dilución 1×10^{-3} de un cultivo estandarizado. El volumen final en cada tubo o copa en la charola DisPoso es 1.0ml. Los tubos son incubados a 37°C. durante aproximadamente 24 horas. El medio usado es el medio sintético Witkins o Infusión Corazón Cerebro (ICC). La sensibilidad (MIC - concentración inhibitoria mínima) del organismo de ensayo es reconocida segúnse evidencia por la ausencia de turbidez general.

Además, los compuestos descritos en la presente exhiben útil actividad de amplio espectro, esto es, actividad tanto contra bacterias gramnegativas como contra las grampositivas, en contraste a la actividad usual gramnegativa de los quinoxalin-di-N-óxidos. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son activos in vivo y son especialmente útiles como promotores del crecimiento animal, especialmente para cerdos y aves de corral.



Cuando se utilizan en in vivo para tales propósitos, estos nuevos compuestos pueden ser administrados oral o parenteralmente, e.g. mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa, a una dosificación que varía desde aproximadamente 1 mg./kg. hasta aproximadamente 100 mg./kg. de peso corporal. Los vehículos adecuados para inyección parenteral pueden ser o bien acuosos tales como agua, solución salina isotónica, dextrosa isotónica, solución de Ringer, o pueden ser no acuosos tales como aceites grasos de origen vegetal (de semillas de algodón, aceite de cacahuate, de maíz, de sésamo), también se pueden utilizar dimetilsulfóxido y otros vehículos no acuosos que no interferirán con la eficiencia terapéutica de la preparación y no son tóxicos en el volumen o proporción utilizados (glicerol, propilenglicol, sorbitol y dimetilacetamida). Adicionalmente se pueden preparar ventajosamente composiciones adecuadas para preparación extemporánea de las soluciones antes de que se administren. Tales composiciones pueden incluir diluyentes líquidos, por ejemplo, propilenglicol, carbonato de dietilo, glicerol, sorbitol, etc.; agentes tamponadores, hialuronidasa, anestésicos locales y sales inorgánicas para proporcionar las propiedades farmacológicas deseadas. Estos compuestos también pueden ser combinados con varios vehículos inertes, farmacéutica

401333



mente aceptables, incluyendo diluyentes sólidos, vehículos acuosos, solventes orgánicos no tóxicos en la forma de cápsulas, tabletas, pastillas, trociscos, mezclas secas, suspensiones, soluciones, elixires y soluciones o suspensiones parenterales. En general los compuestos se usan en varias formas de dosificación a concentraciones que varían de aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 90% por peso de la composición total.

La eficacia in vivo de los compuestos de la invención se determina mediante la actividad antibacteriana contra infecciones agudas en ratones. Las infecciones experimentales agudas son producidas por la inoculación intraperitoneal de cultivo standarizado suspendido en ya sea mucina o caldo gástrico de cerdo al 5%. Una breve discusión de las palabras "cultivo standarizado" podría ser de ayuda en el entendimiento de esta descripción. A fin de obtener resultados reproducibles con un compuesto de ensayo es necesario controlar, tanto como sea posible, las distintas variables que pueden influir en este tipo de ensayo. Si un organismo de alta virulencia es empleado en gran proporción, puede hacer que casi cualquier droga aparezca inactiva. Por otra parte, un inóculo que no sea capaz de producir una diferencia medible entre los grupos tratados y no tratados es igualmente inútil para este propósito.

401333



Los cultivos almacenados de organismos de ensayo se mantienen normalmente en tubos inclinados o en medios líquidos. Cuando no se usan rutinariamente se les mantiene a la temperatura de refrigeración o en un estado liofilizado. Cuando es necesario emplearlos en pruebas para protección de animales los cultivos son suspendidos en un volumen de solución salina o caldo, y la densidad de la suspensión es medida mediante un colorímetro fotoeléctrico. A partir de este cultivo de almacén se preparan diluciones 10 veces mayores. Cada dilución es inculada en series de ratones a fin de determinar el LD_{100} , siendo el LD_{100} la concentración inferior de organismos requerida para producir 100% de muertes. Por ejemplo, si se encuentra que una dilución de 10^{-4} es el nivel inferior del organismo que producirá 100% de muertes, probablemente usaremos un inóculo de 10^{-3} para los experimentos de evaluación de la droga. Esto significa que estamos utilizando aproximadamente 10 LD_{100} o diez veces la dosis mínima requerida para matar los ratones. Un tipo de ensayo como el anterior también incluirá el uso de animales de control que reciben un inóculo de 10^{-4} , 10^{-5} y posiblemente 10^{-6} . Estas diluciones son incluidas como una comparación para terminar la posible variación que podría ocurrir en virulencia. Una vez que se ha determinado previamente, a través de la titulación de virulencia,



401333

que 10^{-4} fue la dilución máxima que mataría todos los animales, naturalmente esperaríamos que estos animales murieran usualmente en un lapso de 24 horas.

Cada organismo tiene su propio nivel de inóculo estandarizado. Algunos, tales como Staphylococcus pueden ser utilizados a 10^{-1} , mientras que otros tales como Streptococcus requerirán un paso semanal a través del animal a fin de mantener la virulencia.

Cuando se evalúa un antibiótico para determinar su eficacia después de una dosis sencilla, esta dosis se administra usualmente media hora después de que se inoculan los ratones con la concentración letal de los organismos. En este tipo de programa de tratamiento los ratones sobrevivientes son mantenidos usualmente durante 4 días después del tratamiento y se calcula el porcentaje de sobrevivientes.

Otros métodos de administración de los productos útiles de esta invención a los animales incluyen mezclar con los alimentos de los animales, la preparación de concentrados y suplementos alimenticios y soluciones diluidas o suspensiones, por ejemplo una solución 0.1% para ser bebida. Sorprendentemente, la adición de pequeñas cantidades de los quinoxalin-di-N-óxidos aquí descritos a la dieta de animales sanos tanto ruminantes como no ruminantes, de manera que estos animales reciben el producto durante un período de

401333



tiempo prolongado, a un nivel que varía desde aproximadamente 0.1 mg./kg. hasta aproximadamente 100 mg./kg. de peso corporal por día, especialmente durante la mayor porción de su período de crecimiento activo, da como resultado una aceleración de la velocidad de crecimiento y mejora la eficiencia del alimento (el número de kilogramos de alimento requerido para producir una ganancia de peso de 1 kg.). En estas dos clases de animales están incluidas las aves de corral (pollos, patos, pavos), ganado, ovejas, perros, gatos, cerdos, ratas, ratones, caballos, cabras, mulas, conejos, visón, etc. Los efectos beneficiosos en la velocidad de crecimiento y eficiencia del alimento son mayores que los que se obtienen normalmente con dietas nutricionales completas que contienen todos los nutrientes, vitaminas, minerales y otros factores que se sabe son requeridos para el mayor crecimiento saludable de tales animales. Los animales, por lo tanto, alcanzan el tamaño comercial más pronto y con menos alimento.

Se ha encontrado que las composiciones de alimento aquí descritas son particularmente valiosas y sobresalientes en el caso de los cerdos. En algunos casos el grado de respuesta puede variar con relación al sexo de los animales. Por supuesto, los productos pueden ser administrados en un componente del alimento o se pueden mezclar uniforme-



401333

mente con un alimento mixto; alternativamente, según se hizo notar arriba, se pueden administrar en una cantidad equivalente en el suministro de agua potable del animal. Debe notarse que una variedad de componentes del alimento puede ser empleada en los alimentos nutricionalmente balanceados. Cualquier composición de alimento animal puede ser preparada para incluir el balance nutritivo usual de energías, proteínas, minerales y vitaminas junto con uno o más de los quinaxolin-di-N-óxidos descritos arriba. Algunos de los distintos componentes son comúnmente granos tales como granos triturados y subproductos a base de granos, las sustancias proteínicas animales tales como carne y subproductos de pescado, mezclas vitamináceas, por ejemplo mezclas de vitamina A y B, suplementos de riboflavina y otros complejos de vitamina B; y harina de hueso, cal y otros compuestos inorgánicos adecuados para proporcionar los minerales.

Las proporciones relativas de los compuestos de la invención en alimentos y concentrados de alimento pueden variar algo, dependiendo del compuesto, del alimento con el cual se ha de emplear y del animal que los ha de consumir. Estas sustancias son combinadas ventajosamente en proporciones relativas con vehículos comestibles a fin de proporcionar premezclas o concentrados que pueden ser combinados rápidamente con alimentos balanceados nutricionalmente stan



401333

dard o que se pueden usar como tales como un aditivo para tales alimentos normales.

En la preparación de concentrados se pueden emplear una gran variedad de vehículos, incluyendo los siguientes: harina de aceite de frijol soya, harina de gluten de maíz, harina de aceite de semilla de algodón, harina de semilla de girasol, harina de aceite de linaza, harina de maíz, cal y harina de tusa de maíz. El vehículo facilita la distribución uniforme de los materiales activos en el alimento terminado por el cual se ha de mezclar el concentrado. El concentrado puede ser revestido superficialmente, si se desea, con varios materiales proteínicos o ceras comestibles, tales como zeína, gelatina, cera microcristalina y similares, a fin de proporcionar una película protectora que sella los ingredientes activos. Deberá apreciarse que las proporciones de la preparación de la droga en tales concentrados puede variar dentro de amplios límites ya que la cantidad de materiales activos en el alimento terminado puede ser ajustada mezclando la proporción adecuada de concentrado con el alimento para obtener el grado deseado de suplemento. En la preparación de concentrados muy potentes, es decir, premezcla, adecuados para mezclarse por los manufactureros de alimentos a fin de producir los alimentos o concentrados terminados de baja potencia, el contenido

401333



de la droga puede variar desde aproximadamente 0.0455 g. hasta 22.5 g. por kilogramo de concentrado. Los concentrados de alta potencia pueden ser mezclados por los fabricantes de alimentos con vehículos proteínicos tales como harina de aceite de frijol soya, para producir suplementos concentrados que son adecuados para alimentar directamente a los animales. La proporción de la droga en estos suplementos puede variar desde aproximadamente 0.0455 hasta 0.455 g. por kilogramo de suplemento. Un concentrado particularmente útil se proporciona mezclando 2 g. de la droga con 0.455 kg. de piedra caliza o 0.455 kg. de piedra caliza-harina de aceite de frijol soya (1:1). Otros suplementos dietéticos, tales como vitaminas, minerales, etc., pueden ser añadidos a los concentrados en las circunstancias apropiadas.

Los concentrados descritos también pueden ser añadidos a los alimentos animales para producir un alimento terminado, balanceado nutritivamente, que contiene desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 125 g. de los compuestos aquí descritos por tonelada de alimento terminado. En el caso de los rumiantes, el alimento terminado debe contener proteínas, grasas, fibras, carbohidratos, vitaminas y minerales, cada uno en una cantidad suficiente para satisfacer los requisitos nutritivos del animal al cual se van administrar. La mayor parte de estas sustancias es-

401333



tán presentes en los materiales alimenticios que existen en la naturaleza tales como heno o harina de alfalfa, maíz de los silos, tusa de maíz triturada, salvado de trigo y melazas secas. Frecuentemente se añaden harina de huesos, pídora caliza, sal yodada y trazas de minerales para suministrar los minerales necesarios, y urea para proporcionar nitrógeno adicional.

Según es bien conocido por los expertos en el arte, los tipos de dietas son extremadamente variables, dependiendo del propósito, tipo de operación de alimentación, especies, etc. Las dietas específicas para los distintos propósitos son listadas por Morrison en el Apéndice de "Feeds and Feeding", publicado por Morrison Publishing Company, Clinton, Iowa, 1959.

En el caso de los animales no rumiantes, tales como cerdos, un alimento adecuado puede contener desde aproximadamente 50 hasta 80% de granos, 3 a 10% de proteína animal, 5 a 30% de proteína vegetal, 2 a 4% de minerales, junto con fuentes de vitaminas suplementarias.

En la práctica, se determina la promoción de crecimiento en cerdos, por ejemplo, mediante el método en el cual los cerdos jóvenes de 5 a 6 semanas de nacidos, y que tienen un peso corporal inicial promedio de 9.8 kg., son mantenidos a base de un consumo ad libitum de agua y una formulación alimenticia que consiste de maíz amarillo

401333

29



triturado (58.1%), harinas de frijol soya (19.6%), harina de alfalfa (2.0%), leche desnatada seca (5.0%), suero seco (10.0%), grasa animal estabilizada (2.5%), tierra caliza, (0.6%), fosfato dicálcico (1.1%), sal yodada (0.5%), una premezcla de vitaminas FPM⁵ (0.5%), delamix cuádruple (0.05%), y carbonato de zinc (156 g./910 kilos de mezcla). Los cerdos son divididos en grupos de 32 cada uno y son mantenidos en un período pre-experimental de tres días antes de comenzar con el experimento. Los quinoxalin-di-N-óxidos de la invención son añadidos al alimento en proporción de 50 g. de compuesto por tonelada de alimento. Después de 28 días se determina la eficacia de los compuestos añadidos con relación a la promoción de crecimiento mediante comparación del crecimiento en términos de ganancia en peso de los animales tratados con el grupo de control no tratado, el cual recibe arbitrariamente un índice de ganancia de peso de 100. Por ejemplo, si un compuesto hace posible 23% de crecimiento mayor que el grupo de control (con un índice de 100) se le asignará un valor de 123, etc.

El efecto de una dieta suplementada, sobre la promoción de crecimiento en otras especies de animales, usando niveles de dosificación y formulaciones de alimento adecuadas, es determinado de manera análoga.



401333

EJEMPLO I

1,4-Dióxido de Ester 2-(acetiloxi)etílico de ácido
3-Metil-2-guinoxalincarboxílico

A una solución de 251.6 g. (1.85 moles) de benzo-
furoxano y 348 g. (1.85 moles) de acetoacetato de 2-acetoxi-
etilo en 750 ml. de dimetilformamida a 50 - 65°C. se le
añaden 370 ml. de una solución 1 M de etóxido de sodio en
etanol. La mezcla de reacción es agitada a 50°C. durante
4 horas después de lo cual es enfriada, concentrada hasta
la mitad de su volumen y filtrada. El producto crudo resul-
tante es disuelto en cloroformo y la solución de cloroformo
es lavada alternativamente con agua, con una solución salina
y con agua. La capa orgánica es separada, es secada sobre
sulfato de sodio anhidro y concentrada al vacío hasta se-
quedad. El sólido resultante es triturado con éter, se
filtra y se seca, obteniéndose 179 g. con p.f. de 131 -
133°C., con descomposición.

Análisis calculado para $C_{14}H_{14}O_6N_2$: C, 54.9; H, 4.6;
N, 9.2.

Encontrado: C, 54.7; H, 4.7; N, 9.1.



401333

EJEMPLO II

1,4-Dióxido de Ester 2-(acetiloxi)etilico de Acido
3-Metil-6- y 7-Cloro-2-quinoxalincarboxílico

A 25.5 g. (0.15 mol) de 5-clorobenzofurano y 29.2 g. (0.15 mol) de 2-acetoacetato de 2-acetoxietilo en 75 ml. de dimetilformamida a 50°C. se le añaden, gota a gota, 30 ml. de etanol conteniendo 345 mg. de sodio metálico reaccionado. La mezcla de reacción resultante es agitada a 50°C. durante 4 horas adicionales, y luego se remueve el solvente bajo presión reducida. El aceite oscuro residual es disuelto en una cantidad mínima de cloroformo y se coloca en una columna conteniendo 250 ml. de sílice en acetato de etilo. Los primeros 300 ml. del eluato, benceno, son desechados y se recoge el volumen de 1.4 litros que sigue y se concentra hasta quedar un aceite. Después de triturar con éter se logra la cristalización del producto deseado, el cual es purificado mediante recristalización de éter etílico-hexano, con peso de 3.74 g.

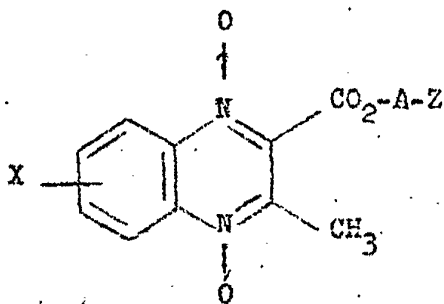
EJEMPLO III

Se repiten los procedimientos de los Ejemplos I. y II usando cantidades equivalentes de los benzofuroxanos y acetoacetatos de partida requeridos, para producir



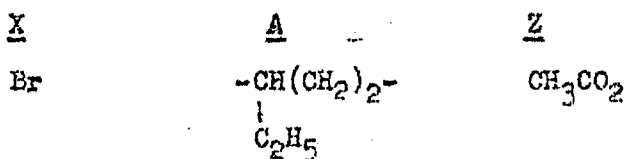
401333

los siguientes productos:



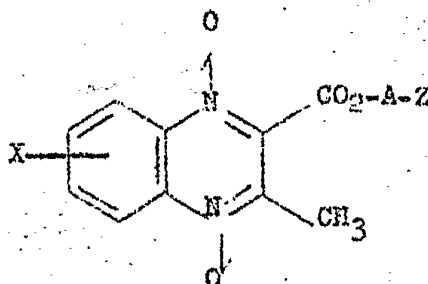
| <u>X</u> | <u>A</u> | <u>Z</u> |
|----------|---|-----------------------------------|
| F | -CH ₂ CH ₂ - | CH ₃ CO ₂ - |
| F | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | CH ₃ CO ₂ - |
| Cl | -CHCH ₂ CH ₃ | CH ₃ CO ₂ - |
| Cl | -CH ₂ CH ₂ - | CH ₃ CO ₂ - |
| Br | -(CH ₂) ₄ - | CH ₃ CO ₂ - |
| Br | -CH-(CH ₂) ₃ CH ₃ | CH ₃ CO ₂ - |
| Br | -CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ - | CH ₃ CO ₂ - |
| F | -CHCH ₂ - C ₂ H ₅ | CH ₃ CO ₂ |
| Cl | -CHCH ₂ - C ₂ H ₅ | CH ₃ CO ₂ - |
| Cl | -CHCH ₂ - C ₃ H ₇ | CH ₃ CO ₂ - |

401333



EJEMPLO IV

Una vez más se repiten los procedimientos de los Ejemplos I y II usando el benzofuroxano y los acetoacetatos adecuadamente substituidos para proporcionar los siguientes análogos:



| <u>X</u> | <u>A</u> | <u>Z</u> |
|---------------|--|--------------------------------------|
| H | $-(\text{CH}_2)_3-$ | CH_3CO_2- |
| H | $\begin{array}{c} -\text{CHCH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | CH_3CO_2- |
| CH_3 | $\begin{array}{c} -\text{CHCH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2-$ |
| CH_3 | $-(\text{CH}_2)_4-$ | CH_3CO_2- |
| CH_3 | $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ | CH_3CO_2- |

401333



| <u>X</u> | <u>A</u> | <u>Z</u> |
|----------------|---|----------------------------|
| CH_3 | $\begin{array}{c} -\text{CHCH}_2\text{CH}- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$ | CH_3CO_2^- |
| OCH_3 | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2^-$ | CH_3CO_2^- |
| OCH_3 | $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2^-$ | CH_3CO_2^- |
| CCH_3 | $-(\text{CH}_2)_5^-$ | CH_3CO_2^- |
| CF_3 | $-\text{CH}_2\text{CH}_2^-$ | CH_3CO_2^- |
| CF_3 | $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2^- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | CH_3CO_2^- |
| CF_3 | $-(\text{CH}_2)_4^-$ | CH_3CO_2^- |
| CF_3 | $\begin{array}{c} -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2^- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | CH_3CO_2^- |

EJEMPLO V

1,4-Dióxido de éster 2-hidroxietílico de ácido 3-Metil-2-quinoxalincarboxílico

A 100 ml. de una solución de ácido clorhídrico 12N se le añaden 50 g. (0.15 mol) de 1,4-dióxido de éster 2-(acetiloxi)etílico de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico, y la mezcla resultante es agitada a la temperatura de ambiente durante 1 hora. Se le añaden 200 ml. de agua y 200 ml. de cloroformo y luego se enfría la mezcla y se ajusta el pH a 5 usando una solución de hidróxido de sodio al 10%. La mezcla es extraída otra vez (4 x 100 ml.) con

401333



cloroformo y las capas de cloroformo combinadas son secadas sobre sulfato de sodio anhidro y concentradas hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante es recristalizado de cloroformo-hexano para proporcionar el producto puro como un sólido amarillo, produciéndose 33.3 g. con p.f. de 146 - 148°C.

Análisis Calculado para $C_{12}H_{12}O_5N_2$: C, 54.5; H, 4.6;
N, 10.6.

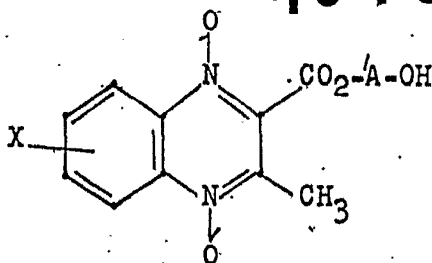
Encontrado: C, 54.2; H, 4.5; N, 10.7.

EJEMPLO VI

Se repite el procedimiento del Ejemplo V, usando los quinoxalin-di-N-óxidos adecuadamente substituidos para proporcionar los siguientes análogos:

401333

29



| <u>X</u> | <u>A</u> |
|------------------|--|
| F | -CH ₂ CH ₂ - |
| F | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - |
| F | -CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ - |
| F | -CH(C ₂ H ₅)CH ₂ - |
| Cl | -CH(CH ₃)CH ₂ - |
| Cl | -CH ₂ CH ₂ - |
| Cl | -CH(C ₂ H ₅)CH ₂ - |
| Cl | -CH(C ₃ H ₇)CH ₂ - |
| Br | -(CH ₂) ₄ - |
| Br | -CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ - |
| Br | -CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ - |
| Br | -CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₂ - |
| H | -CH ₂ CH ₂ - |
| H | -(CH ₂) ₃ - |
| H | -CH(CH ₃)CH ₂ - |
| CH ₃ | -CH(CH ₃)CH ₂ - |
| CH ₃ | -(CH ₂) ₄ - |
| CH ₃ | -CH ₂ CH ₂ - |
| CH ₃ | -CH(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃)- |
| OCH ₃ | -CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ - |
| OCH ₃ | -CH ₂ CH(C ₂ H ₅)CH ₂ - |
| OCH ₃ | -(CH ₂) ₅ - |

401333

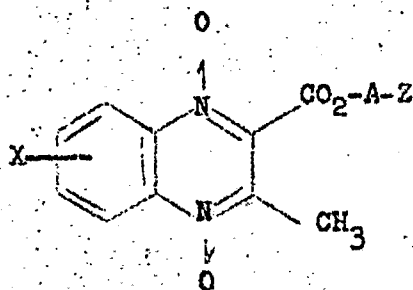
29 MAR



| | |
|-----------------|--|
| <u>X</u> | <u>A</u> |
| CF ₃ | -CH ₂ CH ₂ - |
| CF ₃ | -CH(CH ₃)CH ₂ - |
| CF ₃ | -(CH ₂) ₄ - |
| CF ₃ | -CH ₂ CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ - |

EJEMPLO VII

Empleando la técnica de dilución seriada doble se presenta la actividad in vitro de algunos de los productos de la presente invención contra Staphylococcus aureus y Escherichia coli. Cuando se sometió a ensayo bencilpenicilina (sal potásica) se obtuvo valores de MIC (concentración inhibitoria mínima) de 0.156 y >100 vs. S. aureus y E. coli, respectivamente.

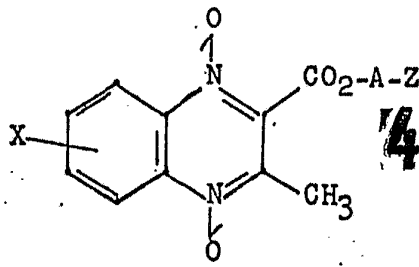


| <u>X</u> | <u>A</u> | <u>Z</u> | <u>S. aureus</u> | <u>E. coli</u> |
|----------|------------------------------------|---|------------------|----------------|
| H | -(CH ₂) ₂ - | O O-CNH ₂ C ₂ H ₅ | 25 | >200 |
| H | -(CH ₂) ₂ - | O O-C(CH ₂) ₂ CO ₂ H | 200 | >200 |



EJEMPLO VIII


Usando el método descrito anteriormente para determinar la actividad in vivo, se sometieron a ensayo los siguientes compuestos, oralmente, contra Streptococcus pyogenes a 200 y 50 mg./kg. y contra Escherichia coli a 100 y 25 mg./kg., registrándose los resultados como el porcentaje de animales que sobrevivieron, a menos que se indique lo contrario:



401333



| <u>X</u> | <u>A</u> | <u>Z</u> | <u>S. pyogenes</u> | | <u>E. coli</u> | |
|----------|------------------------------------|--|--------------------|-----------|----------------|-----------|
| | | | <u>200</u> | <u>50</u> | <u>100</u> | <u>25</u> |
| H | -(CH ₂) ₂ - | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-CO}_2\text{Cl} \end{array}$ | -- | -- | 100* | 100** |
| H | -(CH ₂) ₂ - | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-CO}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^- \end{array}$ | -- | -- | 90* | 40** |
| H | -(CH ₂) ₂ - | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-CNHC}_2\text{H}_5 \end{array}$ | -- | -- | 30* | 40** |
| H | -(CH ₂) ₂ - | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-C-C}_9\text{H}_{19} \end{array}$ | -- | -- | 100* | 70** |
| H | -(CH ₂) ₂ - | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-COC}_2\text{H}_5 \end{array}$ | -- | -- | 30 | -- |
| H | -(CH ₂) ₂ - | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$ | -- | -- | 90* | 80* |
| H | -(CH ₂) ₂ - | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \end{array}$ | -- | -- | 100* | 60** |
| H | -(CH ₂) ₂ - | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-C}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3 \end{array}$ | -- | -- | 90* | 0** |
| H | -(CH ₂) ₂ - | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-C}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3 \end{array}$ | -- | -- | 100* | 10** |
| H | -(CH ₂) ₂ - | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-C}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3 \end{array}$ | -- | -- | 100* | 50** |
| H | -(CH ₂) ₂ - | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-C}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3 \end{array}$ | -- | -- | 100* | 70** |
| H | -(CH ₂) ₂ - | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-C}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ | -- | -- | 100* | 80** |

401333²⁹ 

| <u>X</u> | <u>A</u> | <u>Z</u> | <u>S. pyogenes</u> | | <u>E. coli</u> | |
|----------|--------------|---|--------------------|-----------|----------------|-----------|
| | | | <u>200</u> | <u>50</u> | <u>100</u> | <u>25</u> |
| H | $-(CH_2)_2-$ | $-O-\overset{O}{\parallel}C(CH_2)_3CO_2H$ | -- | -- | 90** | 50** |

* 200 mg./kg.

** 50 mg./kg.

EJEMPLO IX

1,4-Dióxido de Ester 2-(4-carboxipropioniloxi)etilico de Acido 3-Metil-2-quinoxalincarboxílico

Una mezcla de 26.4 g. (0.1 mol) de 1,4-dióxido de éster 2-hidroxietílico de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico, 22 g. (0.22 mol) de anhídrido succínico y 100 ml. de trietilamina en 1 litro de acetona es calentada hasta reflujo durante 2 horas y después se agita a la temperatura de ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción resultante es vertida en agua y se extrae con cloroformo (3 x 250 ml.). La fase acuosa es acidificada con ácido clorhídrico concentrado y el producto es extraído con cloroformo. La capa orgánica es separada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida hasta que queda un aceite. El producto residual es inducido a cristalizar en metanol obteniéndose 24.7 g. con p.f. de 165 - 167°C.

Anal. Calc. para $C_{16}H_{16}O_8N_2$: C, 52.8; H, 4.4; N, 7.7

Encontrado: C, 52.9; H, 4.6; N, 7.6.



401333

Substituyendo anhídrido glutárico por el anhídrido succínico en el ejemplo anterior se aísla el 1,4-dióxido del éster 2-(4-carboxibutiriloxi)etilico de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico, con p.f. de 114 - 117°C.

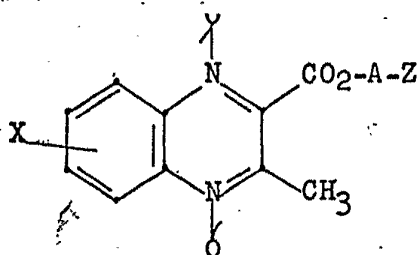
Anal. Calc. para $C_{17}H_{18}O_8N_2$: C, 54.0; H, 4.8; N, 7.4.

Encontrado : C, 53.7; H, 4.8; N, 7.4.

EJEMPLO X

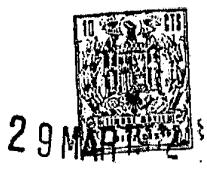
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo IX, y comenzando con el 1,4-dióxido del éster hidroxialquílico de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico del Ejemplo VI, y el anhídrido o cloruro de malonilo u oxalilo requeridos, se preparan los siguientes compuestos:

401333



| <u>X</u> | <u>A</u> | <u>Z</u> |
|------------------|---|--|
| H | -(CH ₂) ₂ - | -O ₂ CCH ₂ CO ₂ H |
| H | -(CH ₂) ₃ - | -O ₂ C(CH ₂) ₂ CO ₂ H |
| H | -CH(CH ₃)CH ₂ - | -O ₂ CCO ₂ H |
| F | -(CH ₂) ₂ - | -O ₂ C(CH ₂) ₅ CO ₂ H |
| F | -(CH ₂) ₃ - | -O ₂ C(CH ₂) ₂ CO ₂ H |
| Cl | -(CH ₂) ₂ - | -O ₂ CCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H |
| Cl | -(CH ₂) ₂ - | -O ₂ C(CH ₂) ₄ CO ₂ H |
| Br | -CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ - | -O ₂ C(CH ₂) ₂ CO ₂ H |
| Br | -CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ - | -O ₂ C(CH ₂) ₆ CO ₂ H |
| CH ₃ | -(CH ₂) ₂ - | -O ₂ CCH ₂ CO ₂ H |
| CH ₃ | -CH(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃)- | -O ₂ CCH ₂ CH(C ₂ H ₅)CH ₂ CO ₂ H |
| OCH ₃ | -(CH ₂) ₂ - | -O ₂ CCH ₂ CH(C ₂ H ₅)CH ₂ CO ₂ H |
| OCH ₃ | -(CH ₂) ₂ - | -O ₂ C(CH ₂) ₃ CO ₂ H |
| OCH ₃ | -CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ - | -O ₂ C(CH ₂) ₆ CO ₂ H |
| OCH ₃ | -(CH ₂) ₅ - | -O ₂ C(CH ₂) ₂ CO ₂ H |
| CF ₃ | -(CH ₂) ₄ - | -O ₂ CCH(CH ₃)CO ₂ H |
| CF ₃ | -(CH ₂) ₄ - | -O ₂ CCO ₂ H |

401333



| <u>X</u> | <u>A</u> | <u>Z</u> |
|-----------------|------------------------------------|---|
| CF ₃ | -(CH ₂) ₂ - | -O ₂ CCO ₂ H |
| CF ₃ | -(CH ₂) ₂ - | -O ₂ C(CH ₂) ₄ CO ₂ H |
| CF ₃ | -(CH ₂) ₂ - | -O ₂ C(CH ₂) ₂ CCO ₂ H |

EJEMPLO XI

1,4-Dióxido de Ester 2-(octanoiloxi)etilico de Acido 3-Metil-2-quinoxalincarboxílico

A una solución de 25.4 g. (0.1 mol) de 1,4-dióxido de éster 2-hidroxietílico de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico y 30.3 g. (0.3 mol) de trietilamina en 200 ml. de cloruro de metileno, enfriada a 0°C., se le añaden gota a gota 32.5 g. (0.2 mol) de cloruro de octanoilo en 50 ml. del mismo solvente. Después de agitar a 0°C. durante 1 hora se deja que la mezcla de reacción se caliente a la temperatura ambiente y se lava subsecuentemente con una solución saturada de bicarbonato de sodio y después con ácido clorhídrico 6N. La capa orgánica es separada, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta quedar un aceite de color ambar que es inducido a cristalizar con éter-éter de petróleo para producir 25.7 g., con p.f. de 62 - 64°C.

Reemplazando el cloruro de octanoilo con el cloruro ácido apropiado se preparan similarmente los siguientes

401333




compuestos:

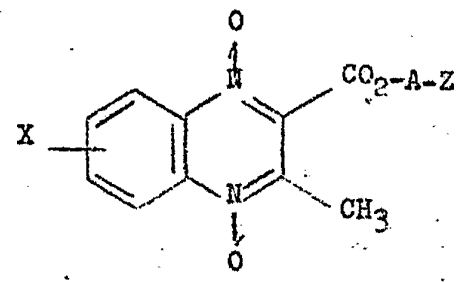
1,4-Dióxido de éster 2-(propioniloxi)etílico de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico, con p.f. de 95°C.; 1,4-dióxido de éster 2-(butiriloxi)etílico de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico, con p.f. de 68 - 69°C.; 1,4-dióxido de éster 2-(valeriloxi)etílico del ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico, con p.f. de 56 - 60°C.; 1,4-dióxido de éster 2-(caproiloxi)etílico del ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico, con p.f. de 70 - 72°C.; 1,4-dióxido del éster 2-(enantiloxi)etílico de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico, con p.f. de 68 - 70°C.; 1,4-dióxido de éster 2-(capriloxi)etílico de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico, con p.f. de 60 - 62°C.; 1,4-dióxido de éster 2-(cloroacetoxi)etílico de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico, con p.f. de 115 - 117°C.; 1,4-dióxido de éster 2-[(etoxicarbonil)oxi]etílico de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico; y 1,4-dióxido de éster 2-[(isobutoxicarbonil)oxi]etílico del ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico, con p.f. de 72 - 73°C.

EJEMPLO XII

Se repite el procedimiento del Ejemplo XI, empleando los haluros ácidos y 1,4-dióxido de ésteres hidroxi alquílicos de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico del Ejemplo VI requeridos, para proporcionar los siguientes análogos:

29M 

401333



| <u>X</u> | <u>A</u> | <u>Z</u> |
|----------|--|---|
| H | -(CH ₂) ₂ - | -O ₂ CO(CH ₂) ₂ CH ₃ |
| H | -(CH ₂) ₂ - | -O ₂ CCHBrCH ₃ |
| H | -(CH ₂) ₂ - | -O ₂ CCH ₂ CH ₂ Cl |
| H | -(CH ₂) ₃ - | -O ₂ C(CH ₂) ₄ CH ₃ |
| H | -(CH ₂) ₃ - | -O ₂ C(CH ₂) ₈ CH ₃ |
| H | -(CH ₂) ₃ - | -O ₂ CCH ₂ Br |
| H | -CH(CH ₃)CH ₂ - | -O ₂ CCH ₂ CH ₂ Br |
| H | -CH(CH ₃)CH ₂ - | -O ₂ CCC ₂ H ₅ |
| H | -CH(CH ₃)CH ₂ - | -O ₂ CO(CH ₂) ₃ CH ₃ |
| H | -CH(CH ₃)CH ₂ - | -O ₂ C(CH ₂) ₃ CH ₃ |
| F | -(CH ₂) ₂ - | -O ₂ C(CH ₂) ₄ CH ₃ |

| X | A | 401333 | Z | 29MAR |
|------------------|---|-----------------------|---|-----------------------------|
| F | | $-(CH_2)_2-$ | | $-O_2CCHBrCH_3$ |
| F | | $-(CH_2)_2-$ | | $-O_2C(CH_2)_2CH_2Cl$ |
| F | | $-(CH_2)_2-$ | | $-O_2COCH(CH_3)_2$ |
| F | | $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ | | $-O_2CCH_2Cl$ |
| F | | $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ | | $-O_2CO(CH_2)_3CH_3$ |
| F | | $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ | | $-O_2CCH(C_2H_5)_2$ |
| F | | $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ | | $-O_2CCH(CH_3)_2$ |
| Cl | | $-CH(C_2H_5)CH_2-$ | | $-O_2COCH_3$ |
| Cl | | $-CH(C_2H_5)CH_2-$ | | $-O_2CCH(CH_3)CH_2Cl$ |
| Cl | | $-CH(C_2H_5)CH_2-$ | | $-O_2COCH_2CH(CH_3)_2$ |
| Cl | | $-(CH_2)_2-$ | | $-O_2C(CH_2)_6CH_3$ |
| Cl | | $-(CH_2)_2-$ | | $-O_2CCH(n-C_3H_7)_2$ |
| Cl | | $-(CH_2)_2-$ | | $-O_2CCH(CH_2Cl)C_2H_5$ |
| Br | | $-(CH_2)_4-$ | | $-O_2CCH_2Br$ |
| Br | | $-(CH_2)_4-$ | | $-O_2C(CH_2)_2CH_2Cl$ |
| Br | | $-(CH_2)_4-$ | | $-O_2CCH(CH_3)(CH_2)_5CH_3$ |
| Br | | $-(CH_2)_4-$ | | $-O_2COC_2H_5$ |
| Br | | $-CH(C_2H_5)(CH_2)_2$ | | $-O_2CCH_2CH_2Cl$ |
| Br | | $-CH(CH_3)(CH_2)_3$ | | $-O_2COC_2H_5$ |
| Br | | $-CH(CH_3)(CH_2)_3$ | | $-O_2COCH(CH_3)_2$ |
| CH ₃ | | $-CH(CH_3)CH_2-$ | | $-O_2CCH_2Cl$ |
| CH ₃ | | $-CH(CH_3)CH_2-$ | | $-O_2C(CH_2)_2CHCl$ |
| CH ₃ | | $-CH(CH_3)CH_2-$ | | $-O_2CO(CH_2)_3CH_3$ |
| CH ₃ | | $-CH(CH_3)CH_2-$ | | $-O_2C(CH_2)_8CH_3$ |
| CH ₃ | | $-CH_2CH_2-$ | | $-O_2COC_2H_5$ |
| CH ₃ | | $-CH_2CH_2-$ | | $-O_2CCH(CH_3)CH_2Br$ |
| CH ₃ | | $-CH_2CH_2-$ | | $-O_2CCHBrCH_2CH_3$ |
| OCH ₃ | | $-(CH_2)_5-$ | | $-O_2CCHClCH_3$ |
| OCH ₃ | | $-(CH_2)_5-$ | | $-O_2COCH(CH_3)_2$ |



401333

29



| <u>X</u> | <u>A</u> | <u>Z</u> |
|----------------|--|--|
| OCH_3 | $-(\text{CH}_2)_5^-$ | $-\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ |
| OCH_3 | $-(\text{CH}_2)_5^-$ | $-\text{O}_2\text{CCHBrCH}_2\text{CH}_3$ |
| OCH_3 | $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2^-$ | $-\text{O}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ |
| OCH_3 | $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2^-$ | $-\text{O}_2\text{CCHClCH}_3$ |
| OCH_3 | $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2^-$ | $-\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ |
| OCH_3 | $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2^-$ | $-\text{O}_2\text{CCH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ |
| CF_3 | $-(\text{CH}_2)_2^-$ | $-\text{O}_2\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ |
| CF_3 | $-(\text{CH}_2)_2^-$ | $-\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ |
| CF_3 | $-(\text{CH}_2)_2^-$ | $-\text{O}_2\text{CCHBrCH}_2\text{CH}_3$ |
| CF_3 | $-(\text{CH}_2)_2^-$ | $-\text{O}_2\text{CCHCl}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ |
| CF_3 | $-(\text{CH}_2)_4^-$ | $-\text{O}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ |
| CF_3 | $-(\text{CH}_2)_4^-$ | $-\text{O}_2\text{COCH}_3$ |
| CF_3 | $-(\text{CH}_2)_4^-$ | $-\text{O}_2\text{CCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ |
| CF_3 | $-(\text{CH}_2)_4^-$ | $-\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{Br}$ |

EJEMPLO XIII

1,4-Dióxido de éster 2-(N-etilcarbamiloxi)etílico de
Acido 3-Metil-2-quinoxalincarboxílico

Una solución conteniendo 5.28 g. (0.02 mol) de 1,4-dióxido de éster 2-hidroxietílico de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico y 5 ml. de isocianato de etilo en 100 ml. de cloruro de metileno seco es calentada a 40°C.

401333



durante 8 horas. La mezcla resultante es dividida entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica es separada, se seca y se concentra hasta quedar un sólido amarillo. El producto deseado es purificado mediante cristalización en cloroformo-éter para dar 5.26 g. con p.f. de 116 - 118°C.

Anál. Calculado para $C_{15}H_{17}O_5N_3$: C, 53.7; H, 5.1; N, 12.5.

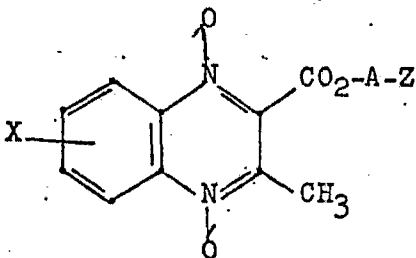
Encontrado : C, 53.5; H, 5.1; N, 12.3.

EJEMPLO XIV

Comenzando con el 1,4-dióxido de éster hidroxi-
alquílico del ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico e
isocianato de alquilo apropiados, y repitiendo el procedi-
miento del Ejemplo XIII, se sintetizan los siguientes qui-
noxalin-1,4-dióxidos:

29 MAR 1972
 PATENT OFFICE
 INDIA

401333



| <u>X</u> | <u>A</u> | <u>Z</u> |
|------------------|--|--|
| H | -(CH ₂) ₂ - | -O ₂ CNHCH ₃ |
| H | -(CH ₂) ₂ - | -O ₂ CNH- <u>n</u> -C ₃ H ₇ |
| H | -(CH ₂) ₃ - | -O ₂ CNHC ₂ H ₅ |
| H | -(CH ₂) ₃ - | -O ₂ CNH- <u>s</u> -C ₄ H ₉ |
| F | -CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ - | -O ₂ CNHCH ₃ |
| F | -CH(C ₂ H ₅)CH ₂ - | -O ₂ CNH- <u>n</u> -C ₃ H ₇ |
| Cl | -CH(CH ₃)CH ₂ - | -O ₂ CNH- <u>n</u> -C ₄ H ₉ |
| Cl | -CH(C ₃ H ₇)CH ₂ - | -O ₂ CNH- <u>t</u> -C ₄ H ₉ |
| Br | -CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ - | -O ₂ CNHCH ₃ |
| Br | -CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₂ - | -O ₂ CNH- <u>1</u> -C ₃ H ₇ |
| CH ₃ | -(CH ₂) ₄ - | -O ₂ CNHC ₂ H ₅ |
| CH ₃ | -CH(CH ₃)CH ₂ - | -O ₂ CNH- <u>n</u> -C ₄ H ₉ |
| CH ₃ | -CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ - | -O ₂ CNHCH ₃ |
| OCH ₃ | -CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ - | -O ₂ CNHC ₂ H ₅ |
| OCH ₃ | -CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ - | -O ₂ CNH- <u>s</u> -C ₄ H ₉ |
| OCH ₃ | -(CH ₂) ₅ - | -O ₂ CNHCH ₃ |
| CF ₃ | -CH ₂ CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ - | -O ₂ CNH- <u>s</u> -C ₄ H ₉ |



EJEMPLO XV

1,4-Dióxido del éster 2-(dimetilaminoacetoxi)etílico de Acido 3-Metil-2-quinoxalincarboxílico.

A una solución de 3.4 g. (0.01 mol) de 1,4-dióxido de éster 2-(cloroacetoxi)etílico del ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico en 40 ml. de cloruro de metileno se le añade, con enfriamiento, 1.0 g. (0.022 mol) de dimetilamina en 10 ml. del mismo solvente. La mezcla de reacción es agitada durante varias horas a la temperatura de ambiente y después se calienta a 40 - 50°C. durante 1 hora adicional. La mezcla es vertida en agua y la fase orgánica es separada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. El producto crudo es purificado mediante recristalización de cloroformo-éter.

Una pequeña porción de la base libre es disuelta en cloroformo y se le añade suficiente cloruro de hidrógeno disuelto en acetato de etilo para precipitar la sal clorhidrato.

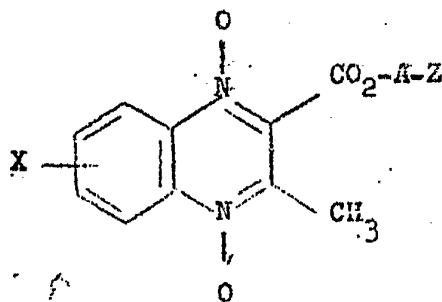
EJEMPLO XVI

Empleando el procedimiento del Ejemplo XV, y comenzando con la dialquilamina secundaria y el compuesto de bromo o de cloro apropiados del Ejemplo XII, se preparan

401333



las siguientes aminas terciarias:



| <u>X</u> | <u>A</u> | <u>Z</u> |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| H | $-(CH_2)_2-$ | $-O_2CCH_2N(C_2H_5)_2$ |
| H | $-(CH_2)_3-$ | $-O_2CCH_2N(CH_3)C_2H_5$ |
| H | $-(CH_2)_3-$ | $-O_2CCHN(n-C_3H_7)_2$ |
| H | $-CH(CH_3)CH_2-$ | $-O_2C(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| F | $-(CH_2)_2-$ | $-O_2CCH(CH_3)N(C_2H_5)_2$ |
| F | $-(CH_2)_2-$ | $-O_2C(CH_2)_3N(CH_3)C_2H_5$ |
| F | $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ | $-O_2CCH_2N(CH_3)(n-C_3H_7)$ |
| F | $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ | $-O_2CCH_2N(n-C_3H_7)_2$ |
| Cl | $-CH(C_2H_5)CH_2-$ | $-O_2CCH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$ |
| Cl | $-(CH_2)_2-$ | $-O_2CCH(C_2H_5)CH_2N(CH_3)_2$ |
| Br | $-(CH_2)_4-$ | $-O_2C(CH_2)_3N(CH_3)_2$ |
| Br | $-CH(C_2H_5)(CH_2)_2-$ | $-O_2(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$ |
| CH ₃ | $-CH(CH_3)CH_2-$ | $-O_2CCH_2N(i-C_3H_7)_2$ |
| CH ₃ | $-(CH_2)_2-$ | $-O_2CCH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$ |

401333²⁹



| <u>X</u> | <u>A</u> | <u>Z</u> |
|------------------|------------------------------------|--|
| OCH ₃ | -(CH ₂) ₅ - | -O ₂ CCH(CH ₃)N(CH ₃)C ₂ H ₅ |
| OCH ₃ | -(CH ₂) ₅ - | -O ₂ CCH(C ₂ H ₅)N(CH ₃) ₂ |
| CF ₃ | -(CH ₂) ₂ - | -O ₂ CCH(<u>n</u> -C ₃ H ₇)N(C ₂ H ₅) ₂ |
| CF ₃ | -(CH ₂) ₄ - | -O ₂ C(CH ₂) ₄ N(CH ₃) ₂ |
| CF ₃ | -(CH ₂) ₄ - | -O ₂ C(CH ₂) ₄ N(<u>n</u> -C ₃ H ₇) ₂ |

EJEMPLO XVII

Cloruro de metilo del 1,4-dióxido del éster 2-[(dime-
tilamino)acetoxi]etílico de ácido 3-Metil-2-quinoxalin
carboxílico

Método A

A una solución de 681 mg. (2 m moles) de 1,4-
dióxido de éster 2-(cloroacetoxi)etílico de ácido 3-metil-
2-quinoxalincarboxílico en 25 ml. de cloruro de metileno
se introduce gas de trimetilamina con enfriamiento (0 - 10°C.)
durante 5 minutos. La mezcla de reacción, que es mantenida
a 0°C. durante la noche, es filtrada y los sólidos son la-
vados con acetona y secados, obteniéndose 570 mg. con p.f.
de 85°C. El producto es usado sin purificación ulterior.

Método B

A una solución de 3.5 g. (0.01 mol) de 1,4-dióxi-

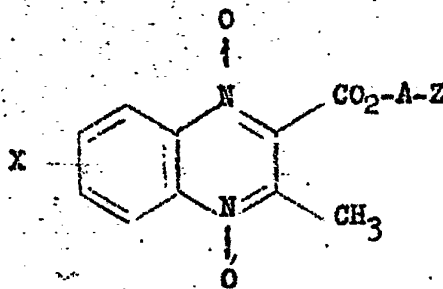
401333



do de éster 2-(dimetilaminoacetoxi)etílico de ácido 3-metil-2-quinoxalincarboxílico en 40 ml. de cloruro de metileno frío (0 - 5°C.) se le añade lentamente, durante un lapso de 15 minutos, gas cloruro de metilo. La mezcla de reacción es mantenida a 0°C. durante varias horas y después se deja que se caliente a la temperatura de ambiente. La suspensión sólida es filtrada, se lava con acetona y se seca en un horno. El producto es idéntico al que se preparó mediante el Método A descrito arriba.

EJEMPLO XVIII

Comenzando con los reactivos adecuados, y siguiendo el procedimiento de cualquiera de los métodos A o B del Ejemplo XVII, se preparan las siguientes sales cuaternarias:



401333

29



| <u>Mé</u> <u>to</u> <u>do</u> | <u>X</u> | <u>A</u> | <u>Z</u> | Sal de <u>Anión</u> |
|-------------------------------------|------------------|--|---|-------------------------------------|
| A | H | $-(\text{CH}_2)_2^-$ | $-\text{O}_2\text{CCH}(\text{CH}_3)\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$ | Br^- |
| A | H | $-(\text{CH}_2)_3^-$ | $-\text{O}_2\text{CCH}_2\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_2\text{H}_5)$ | CH_3SO_3^- |
| B | F | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2^-$ | $-\text{O}_2\text{CCH}_2\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_2(\text{n-C}_3\text{H}_7)$ | Cl^- |
| A | F | $-(\text{CH}_2)_2^-$ | $-\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$ | Cl^- |
| B | Cl | $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2^-$ | $-\text{O}_2\text{CCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$ | $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3^-$ |
| A | Cl | $-(\text{CH}_2)_2^-$ | $-\text{O}_2\text{CCH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$ | Cl^- |
| B | Br | $-(\text{CH}_2)_4^-$ | $-\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_2\text{H}_5)$ | Br^- |
| A | Br | $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2)_2^-$ | $-\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$ | Cl^- |
| B | CH ₃ | $-(\text{CH}_2)_2^-$ | $-\text{O}_2\text{CCH}(\text{C}_2\text{H}_5)\overset{+}{\text{N}}(\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{CH}_3)$ | CH_3SO_3^- |
| A | CH ₃ | $-(\text{CH}_2)_2^-$ | $-\text{O}_2\text{CCH}(\text{C}_2\text{H}_5)\overset{+}{\text{N}}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ | Br^- |
| A | OCH ₃ | $-(\text{CH}_2)_5^-$ | $-\text{O}_2\text{CCH}(\text{CH}_3)\overset{+}{\text{N}}(\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{CH}_3)$ | Cl^- |
| B | OCH ₃ | $-(\text{CH}_2)_5^-$ | $-\text{O}_2\text{CCH}(\text{C}_2\text{H}_5)\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$ | $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3^-$ |
| A | OCH ₃ | $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2^-$ | $-\text{O}_2\text{CCH}(\text{CH}_3)\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_2(\text{n-C}_3\text{H}_7)$ | Cl^- |
| B | CF ₃ | $-(\text{CH}_2)_2^-$ | $-\text{O}_2\text{CCH}(\text{n-C}_3\text{H}_7)\overset{+}{\text{N}}(\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{CH}_3)$ | I^- |
| B | CF ₃ | $-(\text{CH}_2)_2^-$ | $-\text{O}_2\text{CCH}(\text{C}_2\text{H}_5)\overset{+}{\text{N}}(\text{1-C}_3\text{H}_7)_2(\text{CH}_3)$ | I^- |
| A | CF ₃ | $-(\text{CH}_2)_4^-$ | $-\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_4\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$ | Br^- |
| B | CF ₃ | $-(\text{CH}_2)_4^-$ | $-\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_4\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_2(\text{n-C}_3\text{H}_7)$ | Cl^- |

401333

29



EJEMPLO XIX

Sal sódica de 1,4-dióxido del éster 2-(3-carboxipro-
pioniloxi)etílico de ácido 3-Metil-2-quinoxalincarbo-
xílico

Una suspensión de 728 mg. de 1,4-dióxido de éster 2-(3-carboxipro-pioniloxi)etílico de ácido 3-metil-2-quinoxa-
lincarboxílico en 50 ml. de agua es tratada con una gota de fenolftaleína y después se neutraliza con una solución de hidróxido de sodio 1N. La solución turbia es filtrada subsecuentemente y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida obteniéndose 555 mg., con p.f. de 148°C.

De manera similar, los correspondientes ácidos del Ejemplo X son convertidos a sus sales básicas farmacéuticamente aceptables.

401333 29 MAR 1972



Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, con fecha 20 de Abril de 1971, bajo el N° 135.792, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial

5

REIVINDICACIONES

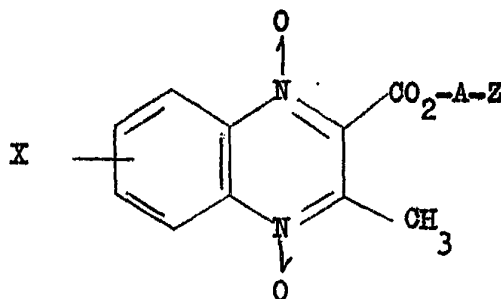
10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

15

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal N° 388.787 solicitada el 2 de Marzo de 1971 por "Un procedimiento para preparar nuevas quinoxalina-1,4-dióxidos, 2-heterocíclico sustituidas" de la fórmula:

20



25

15.3.72

401333



19

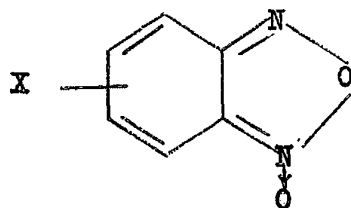
- 61 -

en donde X es un sustituyente en la posición 6 ó 7 y es hidrógeno, cloro, bromo, flúor, metilo, metoxi o trifluorometilo; A es alquileo de 2 a 5 átomos de carbono; y Z es aciloxi de la fórmula $-O_2CR$ en donde R es un grupo alquilo que contiene de 4 a 10 átomos de carbono; alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; carboxialquilo que contiene de 2 a 8 átomos de carbono; o alquilo sustituido en donde dicho grupo alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono y el sustituyente es flúor, bromo o dialquilamino en el cual la porción alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono; sales de adición de ácido de los mismos en donde Z es aciloxi de la fórmula $-O_2CR$ en donde R es dialquilaminoalquilo; sales básicas farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde Z es aciloxi de la fórmula $-O_2CR$ en donde R es carboxialquilo; y sales cuaternarias de alquilo inferior de los mismos, en donde dicho alquilo inferior contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y la sal es un anión farmacéuticamente aceptable y R es dialquilaminoalquilo, caracterizadas por (a) reaccionar, en la presencia de una base, un benzofuroxano apropiado de la fórmula:

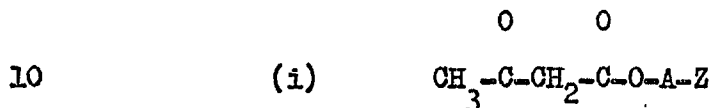
11.4.73
MOM

401333

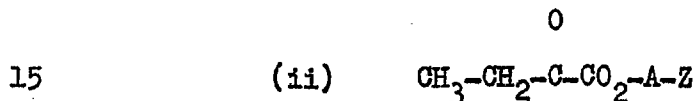
- 62 -



en donde X es según se definió previamente, con un reactivo seleccionado del

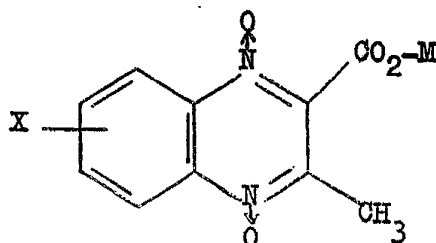


en donde A y Z son según se definieron previamente; o



en donde A y Z son según se definieron previamente;

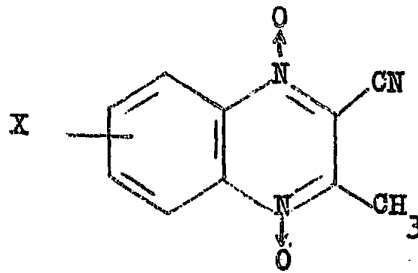
20 (b) reaccionar un éster de ácido 3-alkilo(C₁ - C₃)-2-quinoxalincarboxílico de la fórmula:



15.3.72



o un 2-cianoquinoxalin-di-N-óxido de la fórmula:



con un alcohol de la fórmula:

10



en donde A, X y Z son según se definieron previamente y M es alquilo inferior o fenilo.

15

2.- Mejoras de conformidad con la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que X es hidrógeno y A es alquileo que contiene de 2 átomos de carbono.

20

3.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que la reacción (a) se conduce en la presencia de una base seleccionada de aminas orgánicas, amoníaco, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos y alcóxidos de metales alcalinos.

25

4.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizadas por el hecho de que la base que está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,001% por peso hasta aproximadamente la cantidad equi-

15.3.72



molar requerida, con base en el benzofuroxano.

5 5.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 3. ó 4, caracterizadas por el hecho de que la reacción se lleva a cabo a una temperatura que varía desde aproximadamente 0°C. hasta aproximadamente 100°C.

6.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizadas por el hecho de que Z es 3-carboxipropioniloxi.

10 7.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizadas por el hecho de que Z es 4-carboxibutiriloxi.

8.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizadas por el hecho de que Z es octanoiloxi.

15 9.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizadas por el hecho de que Z es (etoxicarbonil)oxi.

20 10.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 388.787, solicitada el 2 de Marzo de 1971 por: "Un procedimiento para preparar nuevas quinoxalina-1,4-dioxidos, 2-heterociclico sustituidas".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y, para los fines que se han especificado.

40133329 MAR 1972



- 65 -

Esta Memoria consta de sesenta y cinco hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 MAR 1972
P.A.

5

Alberto de Ezaburu
For Forger

15.3.72
MCM