

405610

P.- 51.735

-5 A



B 227 19

Case P.C. (Corp)

5359 (H (SDG)

Int. Cl.:	C07D 11A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

establecida en 235 East 42nd Street, NUEVA YORK,
N.Y. (EE.UU.)

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DI-N-OXIDOS
DE QUINOXALINA"
(Clase Internacional C07d)

3.8.72

- 1 -

**POOR
QUALITY**

P- 57735

405610



5 Este invento se refiere a un procedimiento para preparar los ésteres 2-hidroxietílicos de los 1,4-bióxidos del ácido 2-quinoxalinocarboxílico, que consiste en la transesterificación de los ésteres alquílicos inferiores de los 1,4-bióxidos del ácido 2,-quinoaxilnocarboxílico con glicol de etileno en presencia de la base catalizadora, es decir, hidróxido de calcio o hidróxido de bario. Los productos de dicho procedimiento son extremadamente útiles como agentes antibacterianos y como intermedios que conducen a compuestos que poseen actividad contra microorganismos patógenos.

10

En la técnica se han descrito reacciones de transesterificación que emplean glicol de etileno y un éster apropiado. Sumoto, Kogyo Kagaku Zasshi 66, 1867 (1963); C.A., 61, 3199f (1964), por ejemplo, estudió los efectos de varios catalizadores, incluyendo el sodio metálico, el carbonato de potasio y el ácido p-toluenosulfónico en la transesterificación del ftalato, tereftalato e isoftalato de dimetileno con glicol de etileno. Un estudio semejante, que emplea ftalato de dimetilo, glicol de etileno y un catalizador que contiene

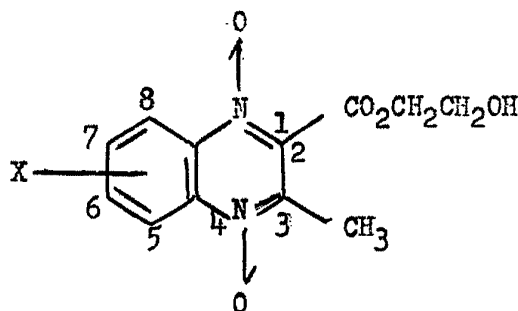
15



los óxidos y carbonatos de plomo, cadmio, zinc, magnesio, mercurio y cerio, fue llevado a cabo por Torraca y colaboradores, *Chim. Ind.*, 44, 483 (1962); *C.A.*, 57, 58481 (1962). En ambos estudios reportados no se describe el uso de los hidróxidos de calcio o de bario.

Unos intentos para sintetizar resinas claras, empleando tereftalato de dimetilo, glicol de etileno y alqu coastales metálicos incluyendo cadmio, zinc, aluminio, antimonio y boro dietílicos, son reportados por Niyaka, *Kogyo Kagaku Zasshi*, 64, 744 (1961); *C.A.*, 57, 4338 (1962). Un intento análogo, en el que se utilizó tereftalato de dimetilo, glicol de etileno y acetato de zinc, se reivindica en la patente estadounidense 2.998,412.

Ahora se ha descubierto que los di-N-óxidos de quinoxalina, de fórmula:

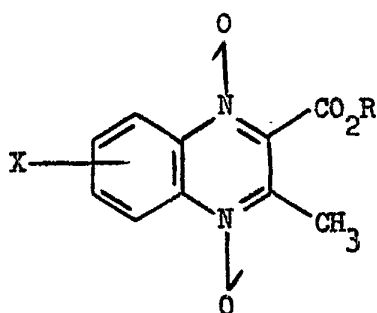


se preparan en un rendimiento excelente por un procedimiento que consiste en poner en contacto un compuesto de fórmula:

405610-5



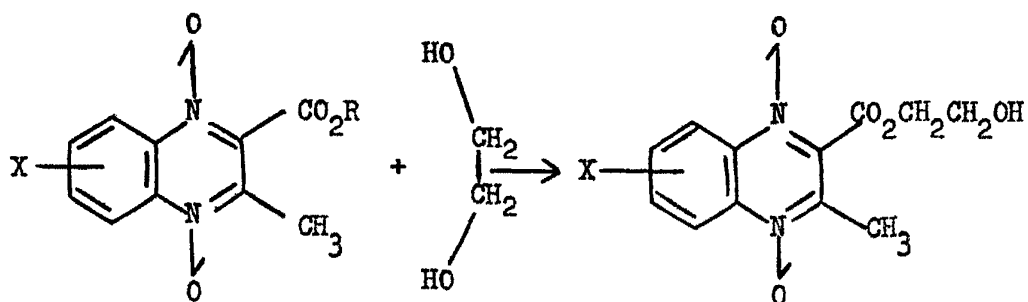
- 3 -



5 en la cual: X es un substituyente en las posiciones 6- ó 7, seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, cloro, bromo, trifluorometilo, metilo y metoxi, y R es un alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, con glicol de etileno en presencia de oxígeno y de una cantidad catalítica de una base seleccionada del grupo que consta de hidróxido de bario y de hidróxido de calcio, a una temperatura de 30 a 50°C.

10 De particular interés en el procedimiento del presente invento es la reacción catalizada con hidróxido de calcio o con hidróxido de bario del 1,4-bióxido del éster metílico del ácido 3-metil-2-quinoxalinocarboxílico con glicol de etileno.

15 La reacción antes descrita se expone en el siguiente esquema:



en la cual: X y R indican lo que se menciona previamente.

En la reacción antes descrita para la transesterificación de los ésteres alquílicos inferiores de los 1,4-bióxidos del ácido 3-metil-2-quinoxalinocarboxílico con glicol de etileno, la proporción teórica de los reactivos es de 1:1. Sin embargo, en la práctica, la reacción es impulsada hasta su consumación por el empleo de un exceso del glicol de etileno, que es el reactivo menos costoso. Excesos del 300%, basándose en el peso, suministran excelentes rendimientos de un producto de gran calidad.

La manera preferida en la cual se lleva a cabo el presente procedimiento emplea el reactivo glicol de etileno como disolvente, aunque en algunos casos puede ser conveniente desarrollar la reacción en un disolvente inerte para la reacción. Dentro de dichos disolventes se incluye a los que, en las condiciones del presente procedimiento, no reaccionan en forma apreciable con los reactivos de partida ni con los productos. Es preferible emplear disolventes apróticos no acuosos, aunque puede tolerarse una pequeña cantidad de humedad, en la proporción de 0.05-1.4%, sin afectar marcada-

405610

-5 AGO. 1972

- 5 -



mente los rendimientos ni la pureza del producto resultante. Los disolventes apropiados o sus combinaciones, que se incluyen en este grupo son los hidrocarburos clorados de alquilo inferior, los alquilnitrilos inferiores, las alquilcarboxamidas inferiores de N,N-dialquilo inferior y los hidrocarburos aromáticos líquidos.

El tiempo de reacción no es un factor crítico e inherentemente depende de la concentración, del porcentaje de agua presente, de la temperatura de reacción y de la reactividad de los reactivos de partida. En general, cuando se emplean temperaturas de 30 a 50°C., el tiempo de reacción varía de 2 a 18 horas. El hecho de aumentar la temperatura de reacción a más de 50°C. no depara ninguna ventaja y puede ser perjudicial por lo que atañe a menos rendimientos y a una calidad inferior del producto que se desea.

El orden en el cual se combinen los reactivos no afecta el resultado de la reacción. Experimentalmente, el éster alquílico inferior apropiado del 1,4-bióxido del ácido 3-metil-2-quinoxalinocarboxílico y el glicol de etileno se combinan en un recipiente de reacción adecuado, se calientan a 30-50°C. y se incorpora el catalizador, o sea el hidróxido de calcio o de bario.

En el presente procedimiento del invento se empleó una gran variedad de reactivos básicos antes de determinar que la transesterificación de los ésteres alquílicos de los

-405610



5 1,4-bióxidos del ácido 2-quinoxalino carboxílico con glicol de etileno, utilizando hidróxido de calcio o de bario, depa- raba excelentes rendimientos de un producto de alta calidad. Además, se ha descubierto que unas cantidades catalíticas de dicho reactivo producen mejores rendimientos que cuando se emplean cantidades grandes, siendo la escala preferida de hi- dróxido de calcio o de hidróxido de bario la de 2.5-4.0 mo- les por ciento.

10 Como con facilidad puede observar un experto en la técnica, se incluyen varias proformas de hidróxidos de cal- cio y de bario y, en las condiciones experimentales apropia- das, pueden emplearse con un éxito semejante. Dichas profor- mas de hidróxidos de calcio y de bario son los reactivos cal- cio y bario los cuales, al ponerse en contacto con la canti- 15 dad requerida de agua, se convierten en los hidróxidos de calcio y de bario; éstos incluyen sus hidruros, sus óxidos y sus alcóxidos inferiores.

20 Dentro del alcance del presente procedimiento del invento también incluyen procedimientos en los cuales se em- plean, como catalizador, diversas combinaciones de las bases antes mencionadas y de sus proformas.

25 De manera conveniente, los productos se aíslan del procedimiento que se describe en la presente mediante proce- dimientos familiares para los expertos en el ramo. Por ejem- plo, cuando el glicol de etileno se emplea como reactivo y



405610

disolvente, la mezcla de reacción se enfría, se diluye con
agua y el producto se extrae con un disolvente inmiscible con
agua, como el cloruro de metileno. En los casos en los cua-
les se utiliza un disolvente, siendo éste miscible con agua,
5 la reacción se enfría en agua y el producto se extrae como
se indica previamente. Cuando se emplea un disolvente inmis-
cible con agua, la mezcla de reacción se enfría con agua y el
producto se extrae en el disolvente de la reacción. El disol-
vente que contiene el producto se separa a presión reducida,
10 y el producto residual recristaliza en un disolvente apropia-
do.

De manera inesperada se ha descubierto que la at-
mósfera a la cual se expone la reacción antes descrita cons-
tituye un factor crítico en extremo para la formación de los
15 productos convenientes. Cuando dicha reacción se efectúa en
una atmósfera y en un medio desprovistos de oxígeno no puede
encontrarse ningún producto detectable. Dicha atmósfera des-
provista de oxígeno incluye nitrógeno, bióxido de carbono,
argón y helio. Si se introduce oxígeno en la atmósfera, por
20 encima de la superficie de la mezcla de reacción, o se burbu-
jea a través de la mezcla de reacción, la transesterificación
se desarrolla de una manera normal y se obtiene el producto
de reacción que se desea. Naturalmente, es preferible llevar
a cabo el procedimiento hasta su consumación en presencia de
25 aire que contiene, aproximadamente, 80% de nitrógeno y 20% de



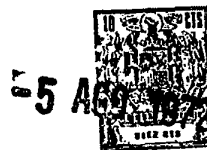
405610

oxígeno.

Los ésteres alquílicos inferiores necesarios de los 1,4-bióxidos del ácido 3-metil-2-quinoxalinocarboxílico, que se emplean como reactivos de partida para el presente procedimiento del invento, se elaboran con facilidad a partir del correspondiente acetoacetato de alquilo inferior y de benzofuroxano apropiadamente substituido, de acuerdo con el método preconizado por Haddadin y colaboradores, J. Org. Chem., 31, 4067 (1966). La síntesis de los benzofuroxanos y los métodos para su preparación son examinados por Kaufman y colaboradores en Advan. Heterocyclic Chem., 10, 1 (1969). Los acetoacetatos de alquilo inferior con reactivos comerciales o se elaboran con un diceteno y con el alcohol apropiado, según el procedimiento general de Brintzinger y colaboradores, Chem. Ber., 83, 103 (1950).

La modalidad preferida del presente invento se refiere al uso de los catalizadores básicos, hidróxido de calcio o hidróxido de bario, y de sus proformas, en la transesterificación de los ésteres alquílicos inferiores de los 1,4-bióxidos de 3-metil-2-quinoxalinocarboxílico (ácido) con glicol de etileno, en cuya fórmula X es hidrógeno y R es metilo.

Como se menciona previamente, los productos del presente procedimiento del invento, en los cuales X representa lo que se indica con anterioridad y R es 2-hidroxietilo,



405610

son marcadamente efectivos en el tratamiento de una gran variedad de microorganismos patógenos. Los resultados experimentales de estos compuestos, y de otros afines, se reportan en la patente belga 764,088.

5 Los siguientes ejemplos se ofrecen sólo con fines ilustrativos.

EJEMPLO 1

1,4-bióxido del éster 2-hidroxietílico del ácido 3-metil-2-quinoxalinocarboxílico

10 A. Catalizador: Hidróxido de Calcio.

A una solución de 20 ml. de glicol de etileno (0.05% de agua) que contiene 5 g. (21.4 milimoles) del 1,4-bióxido del éster metílico del ácido 3-metil-2-quinoxalinocarboxílico, y que se calienta a 40°C., se incorporan 39.6 mg. (0.53 milimoles) de hidróxido de calcio. La mezcla de reacción se agita a 40°C. por un lapso de 4 a 5 horas y luego se diluye con 30 ml. de agua, enfriada a 0°C., y el precipitado se filtra. Los sólidos se disuelven en cloroformo, se filtran y el filtrado se seca en sulfato de sodio. El disolvente se separa a presión reducida para dar lugar al producto que se desea, 4.69 g. (rendimiento del 83.2%), con punto de fusión de 139-141°C.

15

20

B. Catalizador: Hidróxido de Bario.

25

Una solución de 20 ml. de glicol de etileno que contiene 5 g. (21.4 milimoles) del 1,4-bióxido del éster me-

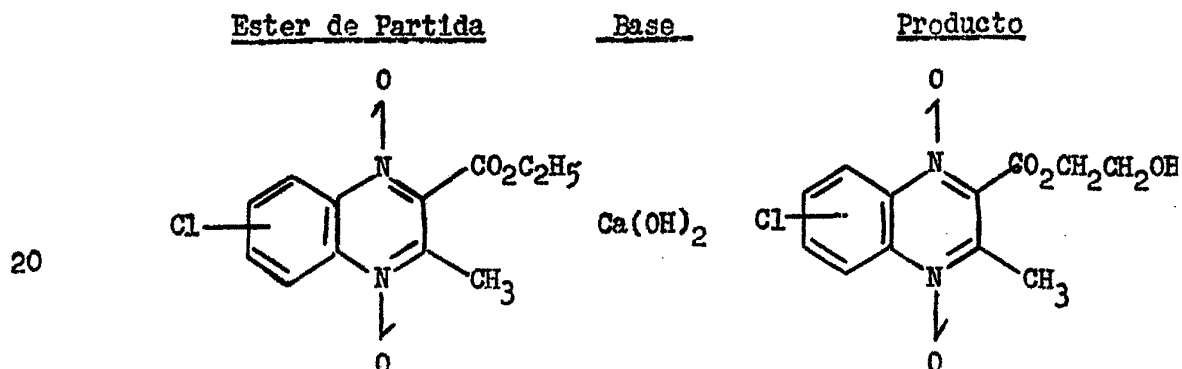


405610

tílico del ácido 3-metil-2-quinoxalinocarboxílico se calienta a 35°C. y se trata con 167 mg. (0.53 milimoles) del octahidrato de hidróxido de bario. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con 30 ml. de agua y los sólidos se filtran. La torta de filtro se disuelve en 60 ml. de cloroformo, se seca en sulfato de sodio y el disolvente se separa a presión reducida, 3.88 g. (rendimiento del 69%), con punto de fusión de 120-128°C.

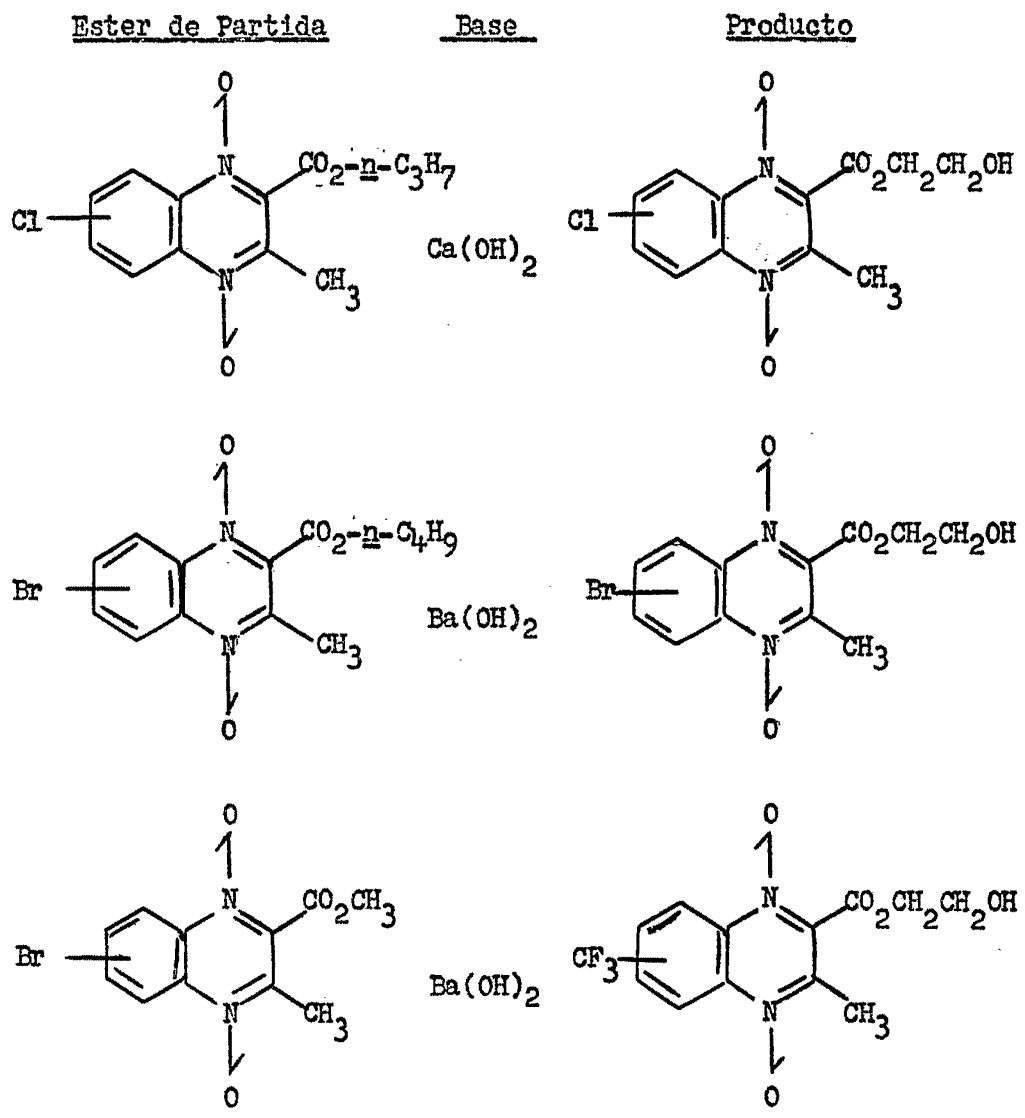
EJEMPLO 2

Partiendo del 1,4-bióxido del éster alquílico inferior del ácido 3-metil-2-quinoxalinocarboxílico apropiadamente substituido, de glicol de etileno y de hidróxido de calcio o de bario, y repitiendo el procedimiento A o B del Ejemplo 1, respectivamente, se elaboran los siguientes compuestos:



-5 AB 1072

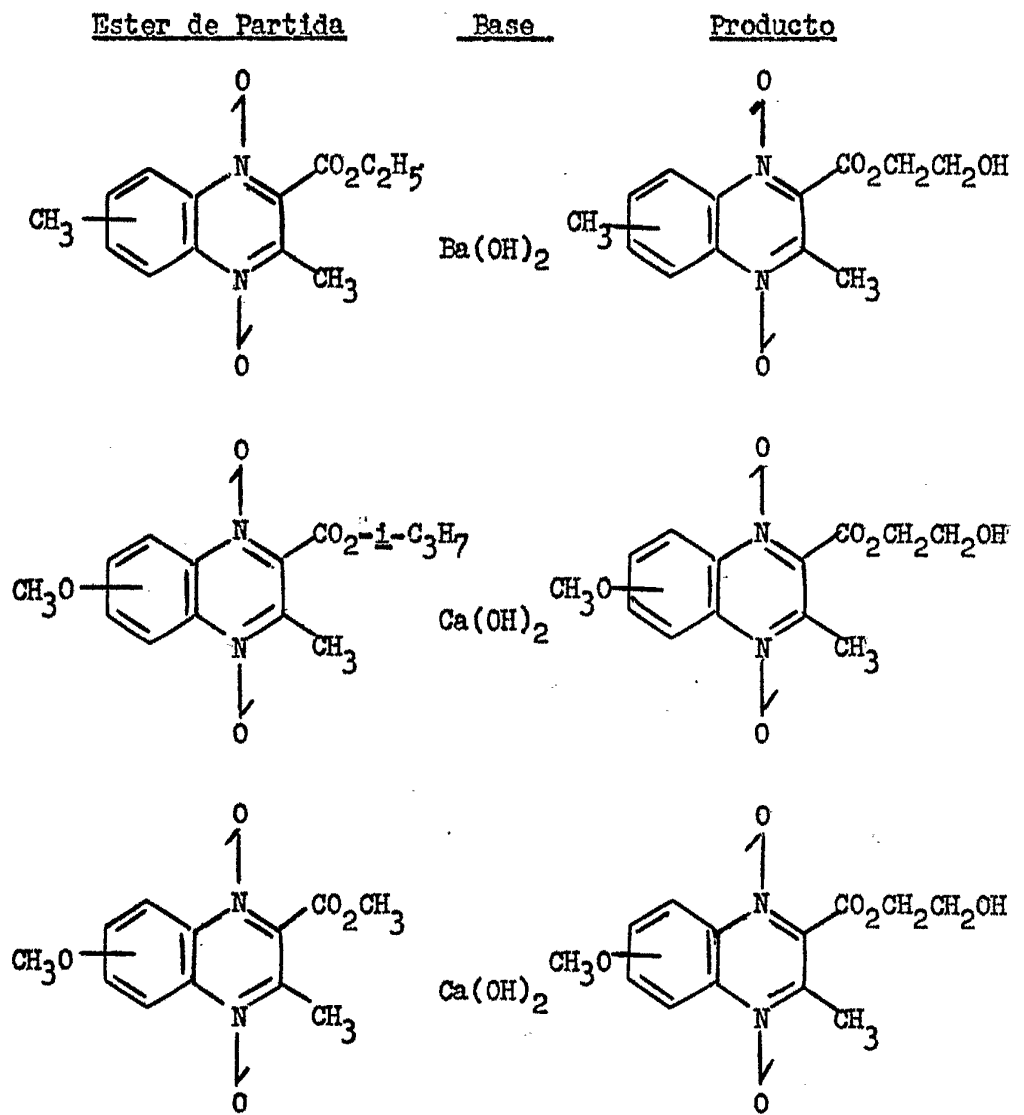
405610



405610



- 12 -



405610



- 13 -

EJEMPLO 3

Partiendo de las mismas cantidades relativas del 1,4-bióxido del éster metílico del ácido 3-metil-2-quinoxalinocarboxílico, de una base y de glicol de etileno, se repite el procedimiento general del Ejemplo 1A empleando el tiempo y la temperatura de reacción que se indican. Las bases señaladas se emplean en la cantidad de 10 moles por ciento con respecto al éster de partida reactivo; los rendimientos del producto, 1,4-bióxido del éster 2-hidroxietílico del ácido 3-metil-2-quinoxalinocarboxílico, aplicando los parámetros que se anotan, muestran la efectividad comparativa del hidróxido de calcio.

	Base Empleada	Tiempo de Reacción, hrs.	Temperatura de Reacción, °C.	Rendimiento del Producto, %
15	Ca(OH) ₂	2	40	83
	DABCO ^I	18	40	--2
	piridina	18	40	--2
	Na ₂ CO ₃	18	40	45
	NaOH	3	40	--2
20	CaH ₂	3	40	--2
	Mg(OH) ₂	18	40	--

^IDiazobicyclooctano. ²La cromatografía en capa delgada indica una pequeña (20-30%) conversión en el producto deseado, que no fue aislado.

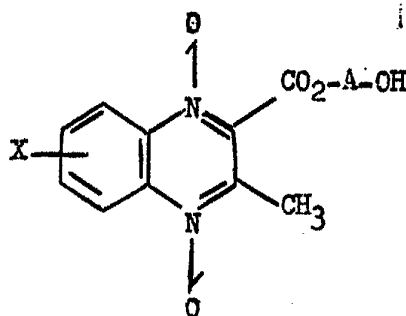
EJEMPLO 41,4-bióxido del éster 3-hidroxipropílico del ácido 3-Metil-2-quinoxalinocarboxílico

5 Una solución de 4.7 g. (0.02 mol) del 1,4-bióxido del éster metílico del ácido 3-metil-2-quinoxalinocarboxílico y 19 g. del glicol de 1,3-propileno, en 50 ml. de dimetilformamida, se calienta a 40°C. y se trata con 37 mg. (0.5 milimoles) de hidróxido de calcio. La mezcla de reacción resultante se agita a esta temperatura durante 8 horas y luego se
10 enfría y se diluye con 60 ml. de agua. El producto se extrae con cloruro de metileno y la fase orgánica se separa, se seca en sulfato de sodio y se concentra hasta la desecación al vacío. El producto crudo recristaliza en cloroformo y hexano.

EJEMPLO 5

15 Empleando el procedimiento del Ejemplo 4 y partiendo de los conocidos dioles necesarios, 1,4-bióxido del éster metílico del ácido 3-metil-2-quinoxalinocarboxílico y la base indicada, se preparan los siguientes congéneres:

20



405610



- 15 -

<u>X (6 ó 7)</u>	<u>Base</u>	<u>A</u>
Cl	1	-(CH ₂) ₂ -
CH ₃ O	2	-(CH ₂) ₂ -
CF ₃	2	-(CH ₂) ₂ -

5

¹Ca(OH)₂. ²Ba(OH)₂.
EJEMPLO 6

Partiendo de los mismos reactivos y en las condiciones experimentales que se emplean en el Ejemplo 1A, con la excepción de que cantidades conocidas de agua se incorporan a la mezcla de reacción, se obtienen los siguientes rendimientos del 1,4-bióxido del éster 2-hidroxietílico del ácido 3-metil-2-quinoxalinocarboxílico:

	<u>% de H₂O</u>	<u>Temperatura, °C.</u>	<u>Tiempo, hrs.</u>	<u>% de Rendimiento del Producto</u>
15	0.05*	40	2	83
	0.6	40	2	71
	0.9	40	2	57
	1.4	40	2	57

* % de agua en el Ejemplo 1.

20

EJEMPLO 7

Partiendo de glicol de etileno que contiene 0.6 y 0.9% de agua, y repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1A, la siguiente variación en el tiempo de la reacción da lugar a los siguientes rendimientos del producto:

405610

-5



- 16 -

	<u>% de H₂O</u>	<u>Temperatura, °C.</u>	<u>Tiempo, hrs.</u>	<u>% de Rendimiento del Producto</u>
	0.6	40	2	71
	0.6	40	3	78
5	0.6	40	4.5	82
	0.6	40	18	82
	0.9	40	18	81

EJEMPLO 8

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1A, con la excepción de que el aire contenido en el recipiente de reacción es substituido por la atmósfera indicada. El rendimiento del producto, en las condiciones que se indican, es el siguiente:

	<u>Condición</u>	<u>% de Rendimiento del Producto</u>
15	Aire (secado al)	80
	Atmósfera de nitrógeno	0
	Atmósfera de bióxido de carbono	0
	Atmósfera de argón (pureza de 99 ⁺)	0
	Atmósfera de helio (pureza de 99.9)	0
20	Atmósfera de nitrógeno + corriente de aire	50
	Atmósfera de helio + sangría de oxígeno	80

De manera semejante, cuando el procedimiento del Ejemplo 1B se repite empleando una atmósfera de nitrógeno, no se aísla nada del producto que se desea.

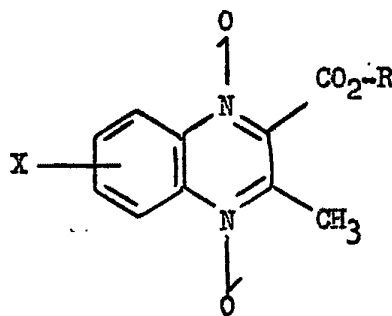
405610-5 AG



- 17 -

EJEMPLO 9

5 Empleando la técnica normal de doble dilución en serie, se presenta la actividad in vitro de uno de los productos del presente invento contra el Staphylococcus aureus y el Escherichia coli. Al experimentarse, la sal potásica de la bencilpenicilina dio valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) de 0.156 y >100 vs. S. aureus y E. coli, respectivamente.



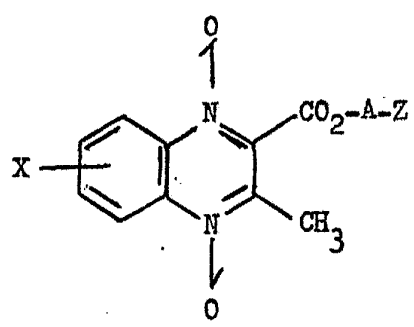
10	<u>X (6- ó 7-)</u>	<u>R</u>	<u>S. aureus</u>	<u>E. coli</u>
	H	-(CH ₂) ₂ -OH	6.25	12.5

EJEMPLO 10

15 Aplicando el método normal para determinar la actividad in vivo, el siguiente compuesto se experimentó oralmente contra el Streptococcus piogenes a 200 y 50 mg./kg, y contra la Escherichia coli a 100 y 25 mg./kg., a menos que se indique de otro modo, registrándose los resultados como el porcentaje de animales que sobrevivieron:

-5 400-1972
FBI
LABORATORY
SERIALIZED
INDEXED
MAY 1972
FBI

405610



<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>
	-(CH ₂) ₂	-OH	100	60	100	80

405610 -5



- 19 -

La presente solicitud que corresponde a la presentada en EE. UU., bajo el número 169.844, con fecha 6 de Agosto de 1.971, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

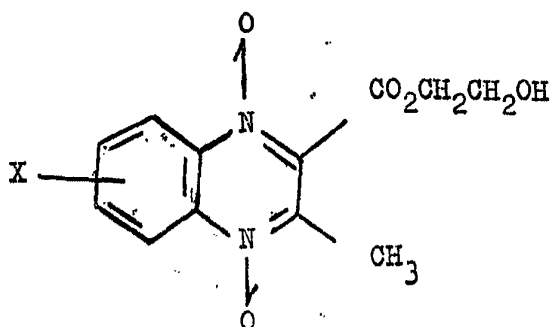
10

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15

1.- Un procedimiento para preparar los di-N-óxidos de quinoxalina, de fórmula:

20



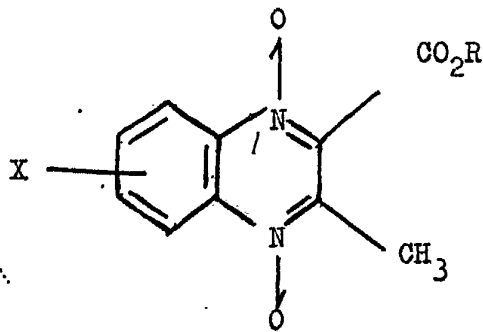
25

Re



que se caracteriza por poner en contacto un compuesto de fórmula:

5



10

en la cual: X es un sustituyente en las posiciones 6- ó 7-, seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, cloro, bromo, trifluorometilo, metilo y metoxi; y R es un alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, con glicol de etileno en presencia de oxígeno y de una cantidad catalítica de una base seleccionada del grupo que consta de hidróxido de calcio e hidróxido de bario, a una temperatura de 30 a 50°C.

20

2.- El procedimiento que se describe en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la cantidad catalítica de la base que se emplea varía, aproximadamente, de 2,5 a 4,0 moles por ciento.

25

3.- El procedimiento que se describe en

2.8.72

405610

- 21 -

-5



las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que el oxígeno está en forma de aire.

5 4.- El procedimiento que se describe en las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo en un disolvente de la reacción.

10 5.- El procedimiento que se describe en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que R es metilo, X es hidrógeno y el disolvente de la reacción es glicol de etileno.

6.- El procedimiento que se describe en la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que la base es hidróxido de calcio.

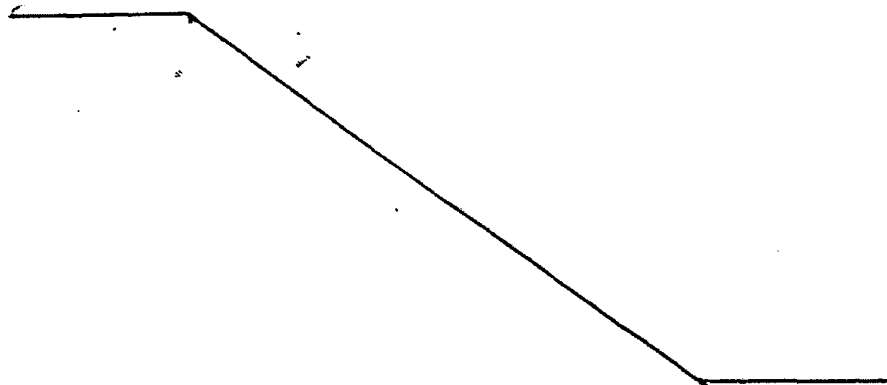
15 7.- El procedimiento que se describe en la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que la base es hidróxido de bario.

8.- Un procedimiento para preparar di-N-óxidos de quinoxalina.

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

2.8.72

Reg



405610



- 22 -

La presente Memoria consta de veintidos hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, -5 AGO. 1972

P.A.


Alberto de Elizaburu
P.A. Poderes

2.8.72
JGM/.

Rz