



PATENTE DE INVENCION

Le A 14 159-Sp.

411154

|                                  |
|----------------------------------|
| Int. Cl. <sup>2</sup> C07D//A61K |
|----------------------------------|

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DI-N-OXIDOS DE  
BENZO-1,2,4-TRACINA.

-----

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

-----

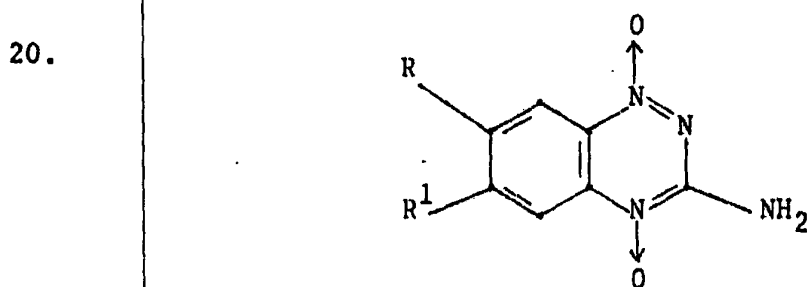
La presente invención se refiere a un nuevo  
procedimiento químicamente característico para la pro-  
ducción de di-N-óxidos (1,4) de benzo-1,2,4-triacina an-  
timicrobianos en parte nuevos, así como a su aplicación  
5. como medicamentos, particularmente como productos anti-



microbianos y como aditivos a forrajes o alimentos para animales.

5. Ya se ha dado a conocer que se obtiene el di-N-óxido de 3-amino-1,2,4-triacina por condensación de o-nitroanilina y cianamida y por subsiguiente oxidación del producto de reacción con peróxido de hidrógeno (J. C. Mason y G. Tennant. J. Chem. Soc., Londres, B 1970, 911).  
10. Ese procedimiento, sin embargo, presenta una serie de desventajas. Así, el producto formado en la condensación, ha de ser oxidado con peróxido de hidrógeno, lo que, por un lado, particularmente en el procedimiento técnico industrial, implica riesgos relativamente grandes y, por otro lado, conduce a que el producto deseado no puede ser obtenido en estado de buena pureza y con buen rendimiento.  
15. La utilidad práctica de di-N-óxido de 3-amino-1,2,4-triacina era hasta ahora desconocida.

Se ha encontrado que los di-N-óxidos de benzo-1,2,4-triacina en partes nuevos de la fórmula (I)

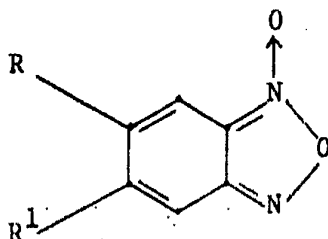


25. en la cual R y R<sup>1</sup> son iguales o distintos y representan hidrógeno, un radical alquilo eventualmente sustituido, un átomo de halógeno, un radical alcoxi, un radical carbonamido, el radical sulfamido, un radical carboxi o el  
30. radical COOR<sup>2</sup>, significando R<sup>2</sup> alquilo, son obtenidos de

411154



tal manera que benzofuroxanos de la fórmula II



II

5.

en la cual R y R<sup>1</sup> tienen los significados arriba definidos se hacen reaccionar con cianamida o una sal de cianamida en un disolvente polar, eventualmente en presencia de una base a temperaturas de aproximadamente 0° hasta aproximadamente 180° C, y, terminada la reacción de la sal obtenida, eventualmente después de su aislamiento, se prepara por acidulación la base libre.

10.

15.

Los di-N-óxidos de benzo-1,2,4-triacina de la fórmula I muestran fuertes propiedades antimicrobianas.

20.

Ha de considerarse pronunciadamente sorprendente el hecho de que la reacción según el invento conduce a los compuestos de la fórmula I, dado que no se conocen reacciones similares; y que, ni con el conocimiento del estado de la técnica, no podía esperarse que se formaran los compuestos de la fórmula I.

25.

De acuerdo con el procedimiento de la invención, pueden obtenerse los compuestos de la fórmula I en un procedimiento combinado de ejecución muy sencilla en estado de elevada pureza y con buen rendimiento. Una oxidación con peróxido de hidrógeno que, como es sabido, implica peligros considerables, no es necesaria según el procedimiento de la invención.

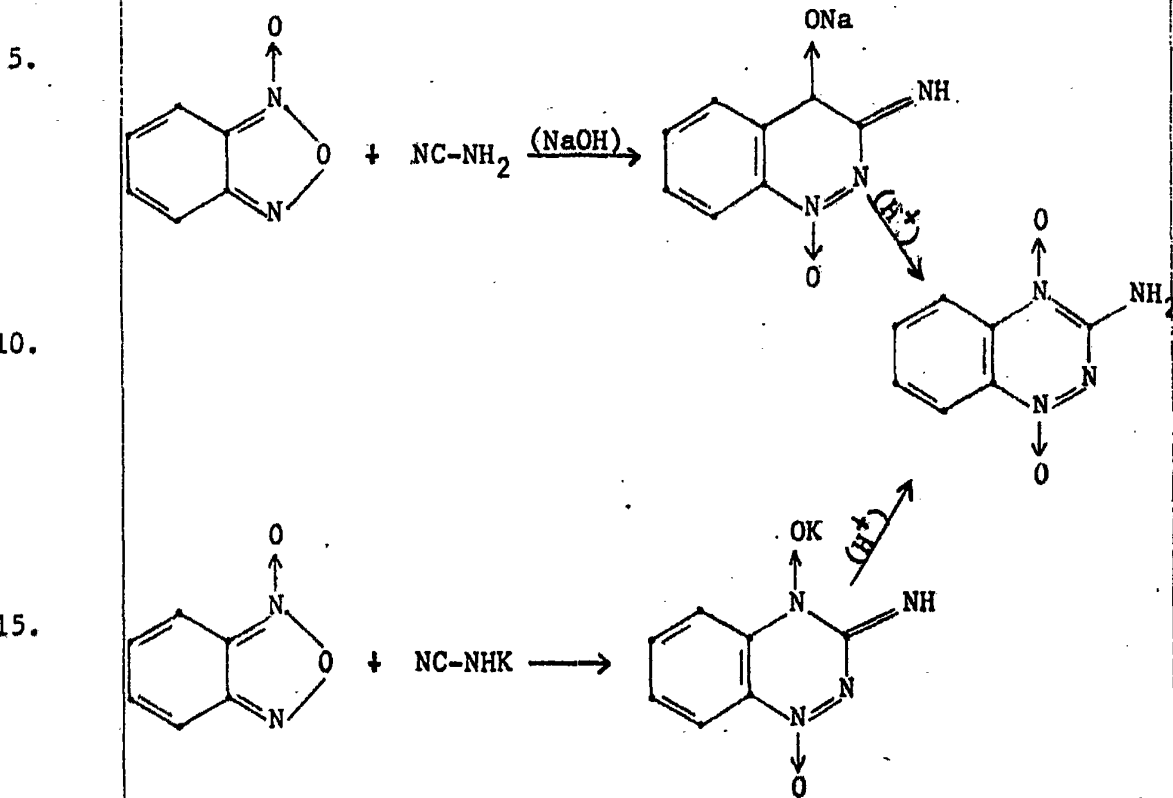
30.

Si se emplean, como sustancias de partida,

411154



benzofuroxano y cianamida o la sal potásica de cianamida, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de reacción:



20. Las sustancias de partida aplicables según el invento están definidas por las denominaciones, respectivamente por las fórmulas arriba indicadas en forma general.

25. En la fórmula II, como radicales R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, se presentan radicales alquilo lineales o ramificados con preferiblemente 1 a 4, particularmente con 1 ó 2 átomos de carbono. A título de ejemplo, sean mencionados los radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo.

30. Los radicales alquilo R y R<sup>1</sup> pueden contener



uno o varios, preferiblemente 1, 2 ó 3 substituyentes. Como substituyentes se presentan preferiblemente átomos de halógeno, pudiendo citarse fluor, cloro, bromo y yodo, de preferencia, fluor, cloro y bromo.

5. Los radicales alcoxi R y R<sup>1</sup> pueden ser de cadena recta o ramificada y contienen preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono. A título de ejemplo, sean citados los radicales metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi y ter-butiloxi.

10. Como átomos de halógeno R y R<sup>1</sup>, se presentan fluor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente cloro y bromo.

15. De preferencia, los radicales R y R<sup>1</sup> representan hidrógeno y, en forma particularmente preferida, uno de los radicales R y R<sup>1</sup> representa cloro, metilo, metoxi y etoxi y el otro hidrógeno.

20. Todos los compuestos de la fórmula I, en los cuales R y R<sup>1</sup> no representan simultáneamente hidrógeno, son nuevos. Conocido es tan solo el di-N-óxido de 3-amino-1,2,4-triacina (compárese: J. C. Mason y G. Tennant, J. Chem. Soc., Londres, B. 1970, 911).

Los benzofuroxanos de la fórmula II, aplicables como sustancias de partida, ya son conocidos o pueden ser obtenidos según métodos conocidos.

25. A título de ejemplo, sean mencionados:

5-metil-benzofuroxano

5-etil-benzofuroxano

5,6-dimetil-benzofuroxano

5-metoxi-benzofuroxano

30. 5-etoxi-benzofuroxano



- 5-fluor-benzofuroxano
- 5-cloro-benzofuroxano
- 5-bromo-benzofuroxano
- 5,6-dicloro-benzofuroxano
- 5. 5-cloro-6-metil-benzofuroxano
- 5-metoxi-6-bromo-benzofuroxano
- 5-etoxi-6-metil-benzofuroxano
- 5-carbonamido-benzofuroxano
- 5-carboxi-benzofuroxano
- 10. 5-sulfonamido-benzofuroxano
- 5-trifluormetil-benzofuroxano
- 5-pentafluoretil-benzofuroxano
- 5-diclorometil-benzofuroxano
- 5-dicloro-fluormetil-benzofuroxano.
- 15. 

La cianamida a aplicar según el invento, puede ser aplicada en cualquier forma, preferiblemente como solución acuosa que contiene por ejemplo un 50 % en peso de cianamida.

Como sales de la cianamida, sean mencionadas
- 20. 

las sales alcalinas y alcalinotérreas, tales como las sales de calcio, sodio y potasio. De particular preferencia, se aplica la cianamida disódica.

Como diluyentes entran en consideración agua, y todos los disolventes orgánicos polares inertes, preferiblemente disolventes orgánicos miscibles con agua. A
- 25. 

éstos pertenecen con preferiblemente: alcoholes alifáticos, preferiblemente alcoholes alquílicos, con 1 a 4 átomos de carbono, tales como los alcoholes metílico, etílico, propílico y butílico, particularmente el alcohol metílico; nitrilos alquílicos de bajo peso molecular con
- 30.



5. preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo acetoniitrilo; éteres, por ejemplo dioxano y tetrahidrofurano; dialquilformamidas con preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono por parte alquilo, por ejemplo dimetilformamida. De preferencia, se aplican mezclas de estos disolventes orgánicos con agua, por ejemplo una mezcla de alcohol metílico y de agua. La proporción de agua puede variar muy considerablemente. De preferencia, se emplean 20 a 80, particularmente 40 a 60 partes en volumen de agua, calculadas sobre el volumen total del disolvente.
- 10.

15. En el caso de la aplicación de la cianamida libre como componente de reacción, la reacción según el invento es llevada a cabo en presencia de una base. Como bases pueden aplicarse bases tanto inorgánicas, como también orgánicas. Además, pueden emplearse alcoholatos alcalinos de alcoholes alquílicos preferiblemente de bajo peso molecular, por ejemplo metilato de sodio, etilato de potasio y ter-butilato de potasio. Como bases inorgánicas, a título de ejemplo, sean mencionados los óxidos, hidróxidos y carbonatos de los metales alcalinos y alcalinotérreos (tales como calcio, magnesio, sodio y potasio), por ejemplo óxido de calcio, óxido de magnesio, carbonato de calcio, el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio y los carbonatos de sodio y de potasio. Como bases orgánicas, entran en consideración preferiblemente hidróxidos de amonio cuaternarios, por ejemplo, hidróxido de trimetilbencilamonio e hidróxido de tetrametilamonio.
- 20.
- 25.

30. En el caso de la aplicación de las sales de la cianamida, la adición de una base no es necesaria. La reacción es llevada a cabo a temperaturas



entre 0° y 180° C, preferiblemente entre 10° y 100° C, particularmente entre 20° y 70° C.

La reacción puede ser realizada a la presión normal, pero también a una presión elevada. Por lo general, se trabaja a la presión normal.

5.

En la ejecución del procedimiento según la invención, por 1 mol de benzofuroxano de la fórmula II, preferiblemente se aplican 1 a 10, particularmente 1,5 a 5 moles de cianamida o de una sal de la cianamida. En el caso de aplicarse la cianamida libre, por 1 mol de benzofuroxano de la fórmula II, se agregan preferiblemente 1 a 10, particularmente 1,5 a 5 moles o equivalentes de base a la mezcla de reacción.

10.

Para la realización del procedimiento, se suspende o se disuelve el benzofuroxano de la fórmula II en uno o varios de los diluyentes arriba indicados y se agregan la cianamida o su sal y eventualmente la base. Después de un eventual calentamiento, en la mayoría de los casos, precipita la sal del di-N-óxido de benzo-1,2,4-triacina de la fórmula I, que puede ser aislada de manera usual, por ejemplo por filtración a succión. Por acidulación de la mezcla de reacción o de la sal aislada, en forma usual, por ejemplo con un ácido orgánico o un ácido inorgánico acuoso, por ejemplo ácido acético, ácido halogenhídrico, tal como los ácidos clorhídrico, bromhídrico y yodhídrico, y ácido sulfúrico, se libera el amino-compuesto de la fórmula I que es aislado según los métodos generalmente usuales, por ejemplo, por filtración a succión y que eventualmente puede ser purificado en forma usual, por ejemplo por recristalización en dimetilformamida.

15.

20.

25.

30.



En el caso de aplicarse benzofuroxanos que lle-  
van en las posiciones 4 y 5 distintos substituyentes, siem-  
pre se obtienen mezclas de isómeros, encontrándose los sus-  
tituyentes cada vez en la posición 6 ò 7.

5. Las mezclas de isómeros obtenidas pueden ser  
eventualmente disgregadas en forma usual, por ejemplo por  
métodos cromatográficos, en los isómeros.

10. Las sustancias activas de la fórmula I mues-  
tran fuertes efectos quimioterapéuticos, particularmente  
antibacterianos. Su eficacia se extiende sobre bacterias  
grampositivas y gramnegativas, pudiendo mencionarse, a tí-  
tulo de ejemplo, las siguientes familias de bacterias, es-  
pecies de bacterias y clases de bacterias:

15. Enterobacteriaceae, por ejemplo Escherichia, particular-  
mente Escherichia coli, Klebsiella, particularmente Kleb-  
siella pneumonia, Proteus, particularmente Proteus vulga-  
ris, Proteus mirabilis, Proteus morgani, Proteus rettgeri  
y Salmonella, particularmente Salmonella typhi murium,  
Salmonella enteritidis;

20. de la familia de las Pseudomonadaceae, por ejemplo Pseu-  
domonas aeruginosa, Aeromonas, por ejemplo Aeromona li-  
quefaciens, Clostridia, por ejemplo Clostridium botuli-  
num, Clostridium tetani;

25. de la familia de las Micrococcaceae, por ejemplo Staphy-  
lococcus aureus, Staphylococcus epidermidis;

de la familia de Streptococcaceae, por ejemplo Strepto-  
coccus pyogenes, Streptococcus faecalis (Enterococcus);  
de la familia de las Mycoplasmataceae, por ejemplo Myco-  
plasma pneumoniae, Mycoplasma arthritidis.

30. La eficacia antibacteriana excelente y amplia



5. de las sustancias activas de la fórmula I, permite su aplicación tanto en la medicina humana, como también en la veterinaria, pudiendo emplearse las mismas no solamente para prevenir a infecciones bacterianas sistemáticas o locales, sino también para el tratamiento de infecciones bacterianas ya producidas.

10. Los compuestos de la fórmula I pueden ser aplicados también como aditivos a forrajes o alimentos de animales para la activación del crecimiento y para el mejoramiento del aprovechamiento de los alimentos en la cria de animales, particularmente en la cria de ganado cebado, por ejemplo de bovinos, cerdos y aves, etc.

15. La administración de las sustancias activas es efectuada preferiblemente con los alimentos y/o el agua de beber. Sin embargo, las sustancias activas pueden ser empleadas en concentrados de alimentos, así como en preparaciones que contienen vitaminas o sales minerales.

20. La incorporación en los forrajes o concentrados de alimentos y las demás preparaciones de alimentos para animales, procede eventualmente en forma de una mezcla previa según los métodos usuales.

25. Forman parte del presente invento las preparaciones farmacéuticas que, además de sustancias de vehículo apropiadas farmacéuticamente inertes y atóxicas, contienen uno o varios compuestos de la fórmula I o que consistan de uno o varios compuestos de la fórmula I, así como un procedimiento para la producción de estas preparaciones.

30. Al presente invento pertenecen también preparaciones farmacéuticas en unidades de dosificación. Esto



- significa que las preparaciones se presentan en forma de cuerpos individuales, por ejemplo pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, supositorios y ampollas, cuyo contenido de sustancia activa corresponde a una fracción o a un múltiplo de una dosis individual, Las unidades de dosificación pueden contener por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 dosis individuales o una mitad, una tercera o una cuarta parte de una dosis individual, Una dosis individual contiene preferiblemente la cantidad de sustancia activa que es administrada en una aplicación y que comunmente corresponde a una dosis diaria entera, a una mitad, a una tercera o una cuarta parte de una dosis diaria.
- 5.
- 10.
- Bajo sustancias de vehículo apropiadas farmacéuticamente y atóxicas, han de entenderse diluyentes, aditamentos y sustancias auxiliares de formulación, de toda clase en estado sólido, semisólido o líquido.
- 15.
- Como preparaciones farmacéuticas preferidas sean mencionadas pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, granulados, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones, pastas, unguentos, geles, cremas, lociones, polvos, productos pulverizables (sprays).
- 20.
- Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y los granulados pueden contener la sustancia activa o las sustancias activas, además de las usuales sustancias de vehículo, tales como (a) aditamentos y diluyentes, por ejemplo almidones, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes, por ejemplo carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, (c) agentes humectantes, por ejemplo glicerina, (d) agentes de rociamiento, por ejemplo agar-agar, carbonato
- 25.
- 30.



- de calcio y bicarbonato de sodio, (e) agentes retardadores de disolución, por ejemplo parafina, (f) agentes de resorción, por ejemplo compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes mojantes, por ejemplo alcohol cetílico, monoestearato de glicerina, (h) agentes adsorbentes, por ejemplo caolín y bentonita e (i) agentes lubricantes, por ejemplo talco, estearato de calcio y estearato de magnesio y polietilenglicoles o mezclas de las precitadas sustancias (a) hasta (i).
- 5.
10. Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden proveerse de los usuales revestimientos y recubrimientos conteniendo eventualmente agentes capaces de hacerlos opacos, y pueden componerse también de tal modo que entregan eventualmente en forma retardada la sustancia activa o las sustancias activas tan solo o preferiblemente en una determinada parte del tracto intestinal, pudiendo emplearse, como masas de embutido, por ejemplo sustancias de polímeros y ceras.
- 15.
20. La sustancia activa o las sustancias activas pueden estar presentes eventualmente con una o varias de las premencionadas sustancias de vehículo, también en forma de microcápsulas.
25. Los supositorios pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo solubles o insolubles en agua, por ejemplo polietilenglicoles, grasas, por ejemplo manteca de cacao, y ésteres de elevado peso molecular (por ejemplo alcoholes de 14 átomos de carbono con ácidos grasos de 16 átomos de carbono) o mezclas de estas sustancias.
- 30.



5. Los unguentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de una o varias de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, por ejemplo grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de estas sustancias.

10. Los polvos y productos pulverizables (sprays) pueden contener, además de una o varias de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, por ejemplo lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvos de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los productos pulverizables (sprays) pueden contener adicionalmente los usuales agentes impelentes, por ejemplo hidrocarburos clorado-fluorados.

15. Las soluciones y emulsiones pueden contener, además de una o varias de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, tales como disolventes, agentes solubilizantes y emulsivos, por ejemplo agua, alcohol etílico, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, particularmente aceite de semillas de algodón, aceite de maní, aceite de germen de maiz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerina, formal  
20. de glicerina, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos del sorbitan o mezclas de estas sustancias.

25. Para la aplicación parenteral, las soluciones y emulsiones pueden presentarse también en forma esteril  
30. e isotónica para la sangre.



5. Las suspensiones pueden contener, además de una o varias de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo agua, alcohol etílico, propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbita y de polioxietilensorbitán, celulosa microcristalina, meta-hidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias.
10. Las mencionadas formas de formulación pueden contener también colorantes, agentes de conservación, así como aditivos mejoradores del olor y sabor, por ejemplo aceite de menta y aceite de eucalipto, y edulcorantes, por ejemplo sacarina.
15. Los compuestos terapéuticamente eficaces deben estar presentes en las preparaciones farmacéuticas arriba citadas preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,1 a 99,5 %, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 95 % en peso de la mezcla total.
20. Las preparaciones farmacéuticas arriba citadas pueden contener, además de compuestos de la fórmula I, también otras sustancias farmacéuticamente activas.
25. La producción de las precitadas preparaciones farmacéuticas procede en forma usual según métodos usuales, por ejemplo por mezclamiento de una o más sustancias activas con una o varias sustancias de vehículo.
30. A la presente invención pertenece también la aplicación de los compuestos de la fórmula I, así como de las preparaciones farmacéuticas que contienen uno o varios compuestos de la fórmula I, en la medicina humana y



en la veterinaria, para prevenir, mejorar y/o curar las enfermedades arriba mencionadas.

5. Las sustancias activas o las preparaciones farmacéuticas pueden ser aplicadas localmente o administradas oral, parenteral, intraperitoneal y/o rectalmente, de preferencia, parenteralmente y particularmente por vía intravenosa.

10. Por lo general, tanto en la medicina humana, como también en la veterinaria, se ha comprobado ser ventajoso administrar la sustancia activa o las sustancias activas en cantidades de aproximadamente 5 a 150, preferiblemente 25 a 75 mg/kg del peso del cuerpo, cada 24 horas, eventualmente en forma de varias administraciones individuales a fin de lograr los resultados deseados. Sin embargo, puede ser necesario que uno se aparte de las citadas dosificaciones y, es decir, en dependencia de la clase y del peso de cuerpo del objeto a tratar, de la clase y de la gravedad de la enfermedad, del tipo de la preparación y de la administración del medicamento, así como del tiempo y del intervalo de tiempo, dentro del cual procede la aplicación. Así, en algunos casos, puede ser suficiente administrar una cantidad de sustancia activa menor que la arriba indicada, mientras que, en otros casos, uno ha de exceder de la cantidad de sustancia activa arriba indicada. La determinación de la dosis óptima cada vez necesaria y de la vía de administración puede ser hecha fácilmente por el experto en base a sus conocimientos especiales.

20.  
25.  
30. La fuerte eficacia antimicrobiana de los compuestos de la fórmula I, puede ser apreciada de los si-



güentes ensayos in vitro e in vivo.

1. Ensayos in vitro (Tabla 1)

La determinación de la concentración mínima de inhibición (CMI) se efectuó en el ensayo de placa sobre un medio completo de cultivo de la siguiente composición:

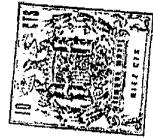
10 g. de peptona de proteasa, 10 g. de infusión de carne de ternera, 2 g. de dextrosa, 3 g. de sal común, 2 g. de fosfato disódico, 1 g. de acetato de sodio, 0,01 g. de sulfato de adenina, 0,01 g. de hidrocloreuro de guanina, 0,01 g. de uracilo, 0,01 g. de xantina, 12 g. de agar-agar y 1 litro de agua.

La temperatura de incubación era de 37° C. y el tiempo de incubación era de 24 horas.

T A B L A 1

| Compuesto del Ejemplo No. | C M I en $\gamma$ /ml. de medio de cultivo |                           |                        |                        |
|---------------------------|--|---------------------------|------------------------|------------------------|
|                           | agentes provocadores                       |                           |                        |                        |
|                           | Streptococcus pyogenes W                   | Staphylococcus aureus 133 | Escherichia coli C 165 | Escherichia coli A 261 |
| 1                         | 32   | 16                        | 4                      | 4                      |
| 2                         | 8  | 8                         | 8                      | 8                      |
| 4                         | 4  | 4                         | 2                      | 2                      |

411154



T A B L A 1 (Cont.)

5.  
  
  
  
  
10.

| C M I en 7/ml de medio de cultivo |      |                       |            |      |
|-----------------------------------|------|-----------------------|------------|------|
| agentes provocadores              |      |                       |            |      |
| Pseudomonas aeruginosa            |      | Proteus vulgaris 1017 | Klebsiella |      |
| W                                 | BONN |                       | 63         | 8085 |
| 64                                | 8    | 2                     | 4          | 2    |
| 128                               | 128  | 4                     | 8          | 1    |
| 64                                | 32   | 1                     | 2          | 1    |

15.  
  
  
  
20.

2. Ensayo in vivo (Tabla 2)

Como dosis ED<sub>50</sub>, se determinó la dosis en mg/kg del peso del cuerpo, a la cual sobrevivieron 50 % de los ratones blancos usados como animales de ensayo, 24 horas después de la infección intraperitoneal. Las sustancias activas fueron administradas subcutaneamente 15 minutos antes de la infección.

T A B L A 2

25.  
  
  
  
30.

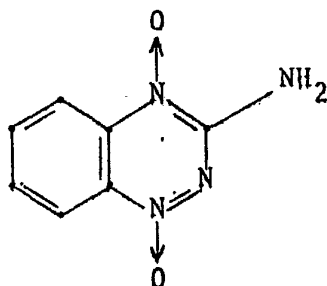
| Compuesto del Ejemplo No. | ED <sub>50</sub> en mg/kg del peso del cuerpo |                           |
|---------------------------|---|---------------------------|
|                           | Agentes provocadores                          |                           |
|                           | Escherichia coli C 165                        | Staphylococcus aureus 133 |
| 1                         | 20  | -                         |
| 2                         | -   | 250                       |
| 4                         | 25  | 40                        |



A continuación, se explicará el procedimiento según la invención en base a los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

5.



10.

13,6 g. (0,1 mol) de benzofuroxano se suspenden a la temperatura ambiente (aproximadamente 20° C.) en una mezcla de 40 ml de metanol y de 40 ml de H<sub>2</sub>O y en la suspensión se distribuyen en porciones 17,2 g. (0,2 moles) de cianamida disódica, subiendo la temperatura hasta aproximadamente 50-60° C. y tomando la solución un color azul-violeta. Se sigue agitando durante 40 minutos a 60° C. aproximadamente y entonces de la lejía madre (A) se recoge por succión el precipitado que se ha formado. Se disuelve el precipitado en agua, se filtra y se acidula el filtrado con ácido acético, separándose 12,5 g. de di-N-óxido (1,4) de 3-amino-1,2,4-benzo-triacina (71 % de la teoría) en forma de cristales de color oro rojizo, que funden a 220° C. bajo descomposición.

15.

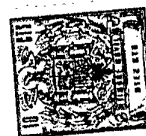
20.

25.

Análisis C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (178)  
calculado: C 47,3 % H 3,4 % N 31,4 %  
encontrado: C 47,2 % H 4,0 % N 30,1 %.

30.

De la lejía madre (A), por acidulación con ácido acético, se obtienen otros 3,2 g. (18 % de la teoría) de di-N-óxido (1,4) de 3-amino-1,2,4-benzotriacina

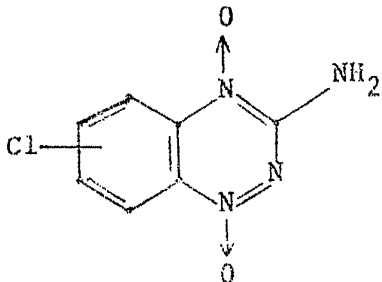
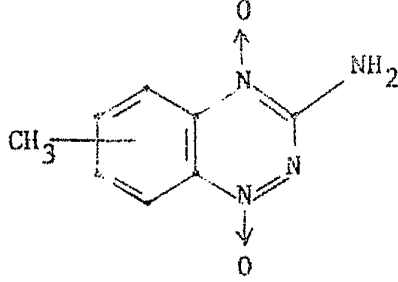
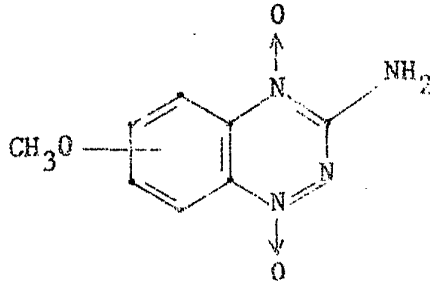
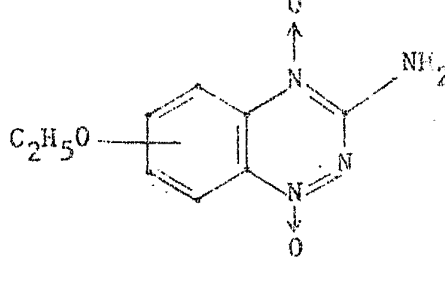


que, recristalizados a 220° C. en dimetilformamida, funden a 220° C. bajo descomposición.

Rendimiento total: 89 % de la teoría.

De acuerdo con el Ejemplo 1, se obtienen los siguientes compuestos 2 a 5.

5.

| Ejemplo No. | fórmula | color   | P.f. °C (descomposición) |     |
|-------------|---------|---|--------------------------|-----|
| 10.         | 2       |    | rojo                     | 280 |
| 15.         | 3       |   | rojo par-<br>tizco       | 145 |
| 20.         | 4       |  | rojo                     | 220 |
| 25.         | 5       |  | rojo des-<br>colorado    | 202 |
| 30.         |         |   |                          |     |



En los Ejemplos 2 a 5 se obtiene cada vez una mezcla de isómeros, en los cuales el sustituyente está en la posición 6, respectivamente 7.

NOTA

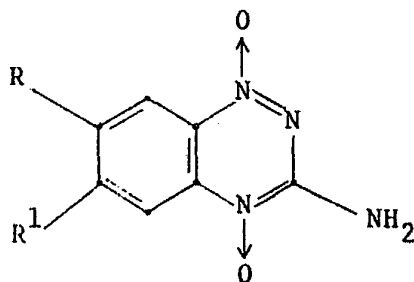
5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También

10. se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 1 de febrero de 1972, bajo el número P 22 04 574.5; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita

15. Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DI-N-OXIDOS DE BENZO-1,2,4-TRIACINA; caracterizándose por lo siguiente:

20. 1.- Procedimiento para la producción de di-N-óxidos de benzo-1,2,4-triacina, de fórmula:

25.



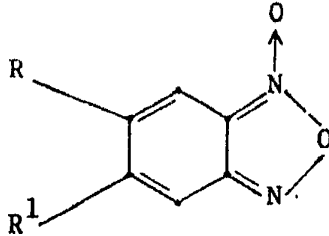
30.

en la cual R y R<sup>1</sup> son iguales o distintos y representan hidrógeno, un radical alquilo eventualmente sustituido, un átomo de halógeno, un radical alcoxi, un radical car-



bonamido, el radical sulfamido, un radical carboxi o el radical COOR<sup>2</sup>, significando R<sup>2</sup> alquilo, caracterizado porque benzofuroxanos de fórmula:

5.



10.

en la cual R y R<sup>1</sup> tienen los significados arriba definidos, se hacen reaccionar con cianamida o una sal de cianamida, en presencia de un disolvente polar, eventualmente en presencia de una base, a temperaturas de aproximadamente 0° hasta aproximadamente 180° C y, terminada la reacción, de la sal obtenida, eventualmente después de su aislamiento, se prepara por acidulación la base libre.

15.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como disolvente se emplea preferentemente un alcohol alquílico inferior, tal como metanol.

20.

3.- Procedimiento para la producción de di-N-óxidos de benzo-1,2,4-triacina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

25.

Madrid,

23 JUN 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. RUIZ ACEBO Y RUDEZ  
En Elmadari L. Costa Fernández