

4 1 3 5 7 9

2.



- 1 -

P.- 54.035

B 25420
Case P.C. (Ph)5417
LH(SDG)

Int. Cl.²: C07D // A61K

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 17,
Nueva York, Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-QUINO-
XALINCARBOXAMIDA-1,4-DIOXIDOS"

(Clase Internacional C07d)

7-174031

21



413579

5

10

15

20

25

Esta invención se relaciona con un procedimiento mejorado para la preparación de 2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxidos. Más particularmente, se relaciona con la reacción de un benzofuroxano con un éster del ácido pirúvico y amoníaco o una amina primaria o secundaria en un procedimiento prácticamente de un solo paso. Los productos son agentes antibacterianos útiles para el control de varios microorganismos patogénicos.

La síntesis de los 2-quinoxalincarboxemida-1,4-dióxidos ha sido una operación difícil, retardada, de rendimientos insatisfactorios, presentando frecuentemente dificultades para purificar los productos y de aplicación muy limitada, debido a la falta de disponibilidad de los materiales de partida.

La síntesis de 2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxidos se ha logrado mediante reacción del 1,4-dióxido del ácido 2-quinoxalincarboxílico con la amina apropiada en presencia de un agente de condensación tal como dicitclohexilcarbodiimida o N, N'-carbonildiimidazol (patente Holandesa Número 6,504,563, publicada el 18 de octubre de 1965; y la patente

413579

21



- 2 -

5 Francesa M3717, publicado el 3 de enero de 1966). La preparación de una variedad de 6-cloro-2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxidos mediante reacción de un éster de alquilo inferior del 1,4-dióxido del ácido 2-quinoxalincarboxílico con el compuesto de amino apropiado, se da a conocer en la patente Norteamericana Número 3,598,819 expedida el 10 de agosto de 1971.

10 Una solución totalmente diferente a la síntesis de estos compuestos capaces de obtenerse con dificultad, se ha descrito en la especificación de patente Alemana Número 2,012,743, publicada el 7 de octubre de 1971. El procedimiento involucra hacer reaccionar 3-bis-clorometil-2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxido con por lo menos una cantidad de una amina primaria, secundaria o terciaria, equimolar, en presencia de un solvente a una temperatura de 20° a 100° C.

15 Cada uno de estos procedimientos, sin embargo, está sujeto a las desventajas anteriormente mencionadas.

20 Los 3-metil-2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxidos homólogos, por otra parte, se preparan convenientemente mediante la reacción de un solo paso, a partir de un benzofuroxano con una beta-cetoamida, v.gr., acetoamida, o un derivado N-substituido de la misma, en presencia de una base (patente Belga Número 697,976 concedida el 3 de noviembre de 1967). Una modificación de este procedimiento, a saber, la reacción
25 de un benzofuroxano con diceteno y amoníaco, una amina prima-

413579

21



- 3 -

ria o secundaria, ha vencido las limitaciones del método mencionado en primer término atribuibles a la falta de disponibilidad de una amplia variedad de beta-cetoamidas y ha convertido el procedimiento en uno de aplicabilidad extensa (patente Belga Número 753,582, concedida el 18 de enero de 1971).

A pesar de la facilidad para preparar los 3-metil-2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxidos homólogos, hasta ahora no ha habido un procedimiento de un solo paso conveniente sencillo, para los compuestos de 3-desmetilo, 2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxidos.

Se ha encontrado ahora un procedimiento de aplicabilidad general para la preparación de los 2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxidos. El procedimiento, que es un procedimiento de un solo paso es conveniente, directo, libre de preocupación de la disponibilidad de los reactivos y por lo general produce rendimientos satisfactorios del producto deseado.

El procedimiento consiste de la reacción de un benzofuroxano con por lo menos proporciones equimolares de un éster del ácido pirúvico y amoníaco, una amina primaria o una amina secundaria. A pesar de su similitud aparente para la preparación de 3-metil-2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxidos a través de la reacción del benzofuroxano con una beta-cetoamida, el procedimiento de esta invención es sorprendente e inesperado. La literatura hace hincapié en la reacción de los benzofuroxanos con los compuestos que tienen un grupo de metileno



o de metilo activado mediante un grupo adyacente de retiro de electrones, v.gr., un grupo de carbonilo, tal como la acetona y aldehídos (patente Belga Número 697,976); y con compuestos que tienen un grupo de metileno activado mediante dos grupos de retiro de electrones, v.gr., beta-cetoamidas (patente

5

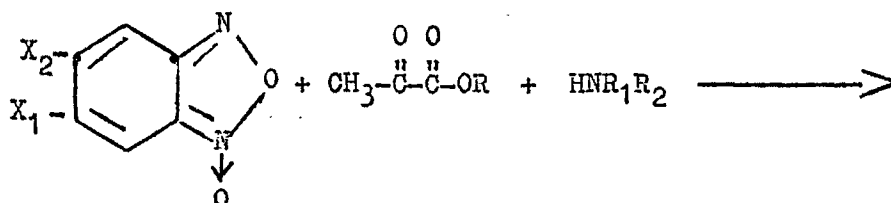
Belga Número 734,065). No se hace referencia a las reacciones del benzofuroxano con los compuestos de alfa-dicarbonilo.

El procedimiento presente es más sorprendente en vista del hecho de que el diacetilo no reacciona con el benzofuroxano bajo las condiciones de este procedimiento.

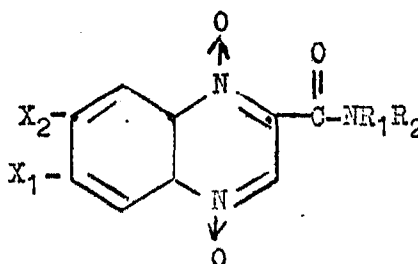
10

El procedimiento de la presente invención se resume mediante la reacción que se da a continuación:

15



20



que ejemplifica el uso de los benzofuroxanos preferidos que contienen hasta dos substituyentes en las posiciones 5- y/o 6.

25

Sin embargo, el benzofuroxano puede ser del tipo no

413579



- 5 -

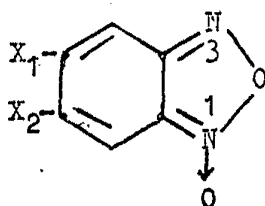
5 substituído o puede contener hasta cuatro substituyentes en el anillo de bencenoide. Por ejemplo pueden estar presentes por lo menos uno de los siguientes substituyentes: hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, cloro, bromo, flúor, tri-
5 fluometilo, di(alquilo inferior)amino, amino, carboxi, carba-
milo, carbo(alcoxi inferior), alquilmercapto inferior, alquil-
sulfoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, sulfonamido y
N,N-di(alquilo inferior)sulfonamido. Las posiciones preferi-
das en el anillo de arilo del benzofuroxano son las posiciones
10 5 y/o 6. Son de especial interés para estas posiciones por lo menos uno de los siguientes substituyentes: hidrógeno, metilo, cloro, flúor, trifluometilo, metoxi, sulfonamido, N-
metilsulfonamido y N,N-dimetilsulfonamido. Un solo substituy-
15 yente, es decir, un 5- substituyente ó 6-substituyente, se prefiere usualmente a un derivado 5- ó 6-substituído, debido a razones de economía con respecto al reactivo de benzofuro-
xano. Los grupos de nitro, hidroxí y mercapto por lo general no son substituyentes deseables, puesto que reaccionan con
20 dificultad y/o debido a la formación de productos indeseables y rendimientos insatisfactorios.

25 Las ubicaciones de los substituyentes X_1 y X_2 que se han ilustrado en la presente son algo arbitrarias puesto que sus puntos de fijación exactos con relación a la posición del grupo de $-CONR_1R_2$ en el anillo heterocíclico fundido, no se conocen con seguridad. La reacción parece ser que produce



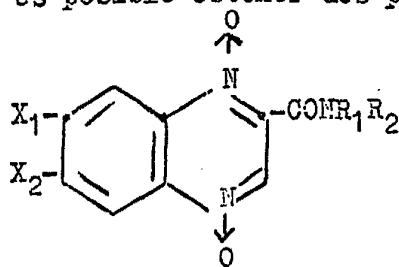
una mezcla de isómeros (A y B, que se dan a continuación)
cuando cada uno de los sustituyentes X_1 y X_2 son diferentes.
Por lo tanto, si se comienza con un benzofuroxano de la fórmula

5

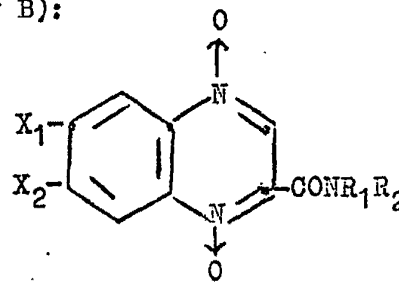


en donde X_1 y X_2 son como se ha definido en lo que antecede,
es posible obtener dos productos (A y B):

10



y



15

A

B

En la Fórmula A, los variables X_1 y X_2 se fijan
en las posiciones 7- y 6- mientras que en la Fórmula B están
fijados en las posiciones 6 y 7 del 2-quinoxalincarboxamida-
1,4-dióxido producido. Sin embargo, en la práctica real, el
producto predominante es un isómero, que se cree que es el
isómero B.

20

Por lo tanto, el benzofuroxano o un benzofuroxano
sustituido puede usarse en el procedimiento de esta invención.

25

Dichos benzofuroxanos pueden obtenerse fácilmente,

413579

2



- 7 -

o prepararse fácilmente por cualquier persona experta en el ramo. Por ejemplo, la preparación de varios benzofuroxanos sustituidos, se describe por Kaufman y otros, en Revista Química 59, 448 (1959) en un artículo denominado "Los Furoxanos".

5

La naturaleza de los ésteres del ácido pirúvico no es crítica para el procedimiento de esta invención. El éster puede ser un éster de alquilo, arilo, alicíclico o aralquilo no sustituido o sustituido. Los ésteres representativos son el alquilo inferior, fenilo, tolilo, halofenilo, alcoxfenilo inferior, bencilo, fenetilo, 2-metilbencilo, 4-n-propilfenilo, ciclohexilo y 4-clorociclohexilo. Los ésteres preferidos son los ésteres de alquilo inferior, debido a su disponibilidad.

10

15

Asimismo, la naturaleza del reactivo de amina no es crítica para este procedimiento. El único requisito con respecto al reactivo de amina, es que sea capaz de formar una enamina. En la secuencia de reacción anteriormente citada, el reactivo de amina puede ser amoníaco o cualquier amina primaria o secundaria incluyendo amina de alquilo, arilo, alcarilo, alicíclica o heterocíclica y los derivados sustituidos de la misma. Son de especial interés aquellas aminas en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, fenilo y alilo;

20

21

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,

413579

21



- 8 -

alilo, bencilo, alquilo inferior, alquilo substituído en donde el substituyente se selecciona del grupo que consiste de amino, mono(alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, pirrolo, piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, N-(alquilo inferior)piperazino, N-hidroxi(alquilo inferior)piperazino, N-(alcanoilo inferior)piperazino, (incluyendo el piperazino de N-formilo), N-carbo(alcoxi inferior)piperazino, imidazolidina, hidroxi, alcoxi inferior, carboxi, carbo(inferior)alcoxi, carbamilo, alcanoiloxi inferior (incluyendo formiloxi), alcanoilamino inferior (incluyendo formamido), fenilo y fenilo substituído, en donde el substituyente se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, amino, mono- y di-(alquilo inferior)amino, carboxi, carbo(inferior)alcoxi, hidroxi, carbamilo, mono(alquilo inferior)carbamilo, di(alquilo inferior)carbamilo, trifluometilo; y

R₁ y R₂ cuando se toman junto con el nitrógeno al cual están fijados, se seleccionan del grupo que consiste de pirrolo, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N-(alquilo inferior)piperazino, N-hidroxi(alquilo inferior)piperazino, N-(alcanoilo inferior)piperazino y N-carbo(alcoxi inferior)piperazino;

X₁ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, bromo, flúor, metilo, metoxi y -SO₂NR₃R₄, en donde cada uno de R₃ y R₄ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo;

413579



- 9 -

X_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro y metilo; con la condición de que cuando X_1 es $-SO_2NR_3R_4$, X_2 es hidrógeno.

5 Los términos alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanofilo inferior y alcanoiloxi inferior tal y como se usan en la presente, se refieren a los grupos de alquilo, alcoxi, alcanofilo y alcanoiloxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

10 La reacción, en su sentido más amplio, consiste de hacer reaccionar el benzofuroxano apropiado con la amina deseada (HNR_1R_2) y el éster del ácido pirúvico en por lo menos proporciones equimolares. Por lo general, se usa un exceso del reactivo de amina, puesto que la reacción con el benzofuroxano se lleva a cabo fácilmente en presencia de un catalizador de base. Para el procedimiento presente, un exceso del reactivo de amina que frecuentemente es uno de los reactivos
15 usados que puede obtenerse más fácilmente y más económico, sirve convenientemente como el catalizador. La cantidad del exceso de amina usada no es crítica. Sin embargo, es ventajoso usar hasta un exceso del 50 por ciento molar de la amina,
20 basándose en el éster de ácido pirúvico o el benzofuroxano usado, a fin de asegurar una reacción completa, más una cantidad de base suficiente para servir como el catalizador. El uso de excesos mayores de amina parece ser que no proporciona
25 objetos útiles.

413579

21



- 10 -

Tal como lo reconocerán aquellas personas expertas en el ramo, aún cuando se use una proporción equimolar de la amina, no es necesario un catalizador de base adicional. La reacción evidentemente continúa a través de la formación de enamina y por lo tanto, a medida que avanza la reacción la amina se está liberando continuamente para servir como un catalizador. El uso del catalizador añadido en algunos casos, puede acelerar la reacción.

En casos en donde el reactivo de amina se obtiene con dificultad, se usa en aproximadamente proporciones equimolares con respecto al éster del ácido pirúvico o al benzofuroxano en vez de en cantidades excesivas por razones de economía. Una base separada que no entra en la reacción excepto para servir como un catalizador, puede usarse si es que se desea en vez del exceso del reactivo de amina. La base separada puede ser una amina terciaria, un alcóxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o un hidruro de metal. Son representativas de dichas bases: 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-5-noneno, trietilamina, 1,2-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina, metóxido de sodio, etóxido de potasio, hidróxido de potasio alcohólico e hidruro de sodio. La base separada normalmente se usa hasta medio mol por mol del diceteno o del benzofuroxano. Las cantidades mayores de base que se añadan no reportan ventaja aparente. Puede añadirse a la mezcla de reacción antes, con o después el

413579

20



- 11 -

reactivo de amina o con el reactivo de benzofuroxano.

La reacción por lo general se lleva a cabo en un sistema de solventes apropiado, es decir, un solvente o mezcla de solventes que sirve para disolver por lo menos los reactivos que no entra en reacciones perjudiciales con los reactivos o con los productos. Puede servir como el solvente un exceso del reactivo de amina.

La reacción normalmente se lleva a cabo a través de una escala de temperatura de aproximadamente 0° C., a aproximadamente 100° C. Pueden usarse temperaturas más elevadas, pero parece ser que no ofrecen ventaja alguna y en ciertos casos, pueden ocasionar la descomposición. El período de reacción, tal y como es de esperarse, depende de los reactivos y de la temperatura usada. Para un juego de reactivos determinado, cuanto más alta sea la temperatura de la reacción más prolongado será el período de reacción.

El orden de adición de los reactivos no es crítico para el éxito de este procedimiento. La reacción puede llevarse a cabo mediante adición simultánea o por etapas de los distintos reactivos, incluyendo el exceso de amina o la base separada como el catalizador.

Cuando se usa un exceso del reactivo de amina como el catalizador, es conveniente añadir toda la amina a la mezcla de los reactivos de éster de ácido pirúvico y benzofuroxano. Cuando el catalizador de base es una amina (HNR_1R_2) que



413579

- 12 -

que difiere del reactivo de amina, o si se usa una base separada como el catalizador, tal y como se menciona en lo que antecede, es ventajoso añadir el catalizador junto con el reactivo de benzofuroxano y el éster del ácido pirúvico a la amina en el solvente inerte a la reacción. Este último método es útil en el caso de reacciones exotérmicas, puesto que facilita el control de la temperatura aparentemente regulando el régimen de la reacción.

Sin embargo, desde un punto de vista práctico a fin de lograr el rendimiento máximo del 2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxido deseado, frecuentemente es ventajoso combinar el éster del ácido pirúvico y el benzofuroxano juntos en un sistema de solventes apropiado, antes de añadir el reactivo de amina. Un método preferido consiste de añadir el benzofuroxano apropiado con o sin un solvente inerte a la reacción a por lo menos una solución equimolar del éster del ácido pirúvico en el mismo o en otro solvente inerte a la reacción que sea miscible con el solvente de benzofuroxano si es que se usa, a una temperatura de aproximadamente 0° C., a aproximadamente 50° C. La mezcla luego se trata con el reactivo de amina y el catalizador separado si es que se usa uno.

Después de añadir el catalizador de base si se usa, y la amina, la mezcla de reacción se deja reaccionar durante hasta aproximadamente veinticuatro horas. En la mayoría de los casos, la mezcla de reacción se deja reposar a temperatura

413579



- 13 -

ambiente durante varias horas, v.gr., durante la noche. Para preparaciones a gran escala, se usarían temperaturas más elevadas y períodos de reacción más cortos.

5 Debe observarse que la reacción normalmente se lleva a cabo en un sistema de solventes. Un sistema de solventes, no siempre es necesario, especialmente en aquellos casos en donde los reactivos, v.gr., el éster del ácido pirúvico y la amina, proporcionan un volumen de líquido adecuado a la temperatura de reacción para mantener todos los reactivos en una sola fase. Sin embargo, se usa de preferencia un solvente, 10 puesto que proporciona un mejor control de temperatura, agitación más uniforme y por lo tanto reacción más eficiente y frecuentemente simplifica la recuperación de los productos de reacción. Los solventes apropiados son los ésteres, tales 15 como éter de dietilo, éter de diisopropilo, dioxano, tetrahidrofurano, éteres de dimetilo de etilenglicol y de dietilenglicol; alcoholes, especialmente los alcoholes de peso molecular más bajo que tienen hasta cuatro átomos de carbono; N,N-dimetilformamida, benceno, tolueno, xileno, cloroformo, cloruro 20 de metileno y mezclas de estos solventes.

Los reactivos de éster de ácido pirúvico y de benzo furoxano, se usan normalmente en una relación molar de 1:1 a 1.2:1. Pueden usarse cantidades excesivas de cualquier reactivo, pero por lo general no sirven para ningún objeto útil.

25 Los productos de reacción frecuentemente se separan

413579

21



- 14 -

de la mezcla de reacción como sólidos, frecuentemente como sólidos cristalinos que se recuperan mediante filtración o centrifugación y se recristalizan, si se desea, para purificación adicional. Los productos, si no son sólidos que se separan al dejarse reposar, se recuperan mediante precipitación de la mezcla de reacción mediante adición de un solvente apropiado, más exactamente un no solvente para el producto. El producto precipitado luego se recupera como se ha manifestado en lo que antecede. Alternativamente, el producto se recupera mediante evaporación del solvente y/o cromatografía en un sistema apropiado tal y como se ilustra en la presente.

En una modificación del procedimiento presente, puede usarse una amida del ácido pirúvico preformada como el reactivo en vez de los reactivos de éster de ácido pirúvico y la amina, se requiere un catalizador de tipo mencionado en lo que antecede o amoníaco, una amina primaria o una amina secundaria. Las condiciones de reacción discutidas en lo que antecede, se aplican a esta modificación del procedimiento. Debido a la disponibilidad limitada de las amidas del ácido pirúvico, esta modificación no es de aplicabilidad extensa, tal como en la secuencia anteriormente ilustrada.

Los 2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxidos exhiben actividad in vitro, contra una variedad de microorganismos patogénicos. Por lo tanto, son útiles como agentes antimicrobianos por ejemplo, en el tratamiento de aguas, el control de

413579

21 

- 15 -

cieno, conservación de pintura y conservación de madera, así como para objetos de aplicación tópica, como desinfectantes.

Para uso in vitro, v.gr., para aplicación tópica, frecuentemente será conveniente revolver los productos seleccionados con un portador farmacéuticamente aceptable para facilidad de aplicación. De esta manera por ejemplo, pueden combinarse con aceites vegetales o minerales, o incorporarse en cremas emolientes. De manera semejante, pueden disolverse o dispersarse en portadores líquidos o solventes tales como agua, alcohol, glicoles o mezclas de los mismos u otros medios inertes a la reacción, es decir, medios que no tienen efecto perjudicial en el ingrediente activo. Para dichos objetos, por lo general será aceptable emplear concentraciones de ingredientes activos en aproximadamente 0.01 por ciento a aproximadamente 10 por ciento en peso, basado en la composición total.

Además, muchos de los compuestos descritos en la presente exhiben actividad de espectro amplio, es decir, actividad contra bacterias tanto gram-negativas como gram-positivas en contraste con la actividad gram-negativa usual, de los quinoxalin-di-N-óxidos. Además, muchos de ellos son activos in vivo y son especialmente útiles como estimulantes para el crecimiento de los animales y agentes contra infección, tales como los agentes para el control de la enfermedad respiratoria crónica en las aves de corral.

413579



- 16 -

5 Cuando se usan para dichos objetos, estos compues-
tos novedosos pueden aplicarse oral o parenteralmente, v.gr.,
mediante inyección subcutánea o intramuscular a una dosifica-
ción de aproximadamente 1 miligramo por kilogramo, hasta apro-
ximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo.
Los vehículos apropiados para inyección parenteral, pueden
ser acuosos tales como agua, salina isotónica, dextrosa iso-
tónica, solución de Ringer; o pueden ser no acuosos, tales como
10 aceites grasos de origen vegetal (semilla de algodón, aceite
de cacahuete, maíz, ajonjolí), dimetilsulfóxido y otros ve-
hículos no acuosos que no interferirán con la eficiencia te-
rapéutica de la preparación y que no son tóxicos en el volu-
men o en la proporción usado (glicero, propilenglicol, sorbitol).
Además, pueden elaborarse ventajosamente, composiciones
15 apropiadas para preparación extemporánea de soluciones, antes
de la administración. Dichas composiciones pueden incluir
diluyentes líquidos, por ejemplo propilenglicol, carbonato de
dietilo, glicerol, sorbitol, etc.; agentes amortiguadores, y
hyaluronidasa, anestésicos locales y sales inorgánicas para
20 proporcionar las propiedades farmacológicas deseables. Otros
métodos incluyen mezclar con la alimentación, la preparación
de concentrados y complementos de alimento. Además, pueden
suministrarse para objetos potables soluciones diluidas o sus-
pensiones, v.gr., una solución al 0.1 por ciento.
25 Estos compuestos también pueden combinarse con varios

413579



- 17 -

portadores inertes farmacéuticamente aceptables en la forma de cápsulas, pastillas, comprimidos, trociscos, mezclas secas, suspensiones, soluciones, elixires y soluciones o suspensiones parenterales. Los portadores empleados incluyen diluyentes sólidos, vehículos acuosos, solventes orgánicos no tóxicos y semejantes. Por lo general, los compuestos están presentes en varias formas de dosificación a niveles de concentración que varían de aproximadamente 0.5 por ciento a aproximadamente 90 por ciento en peso de las composiciones totales.

EJEMPLO I

N-metil-6(6 7)-cloro-2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxido

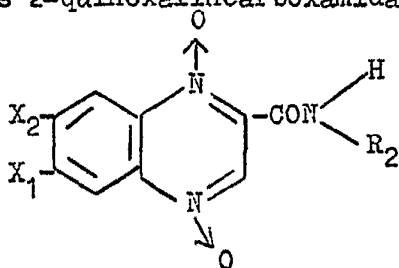
A. El gas de metilamina (un exceso del 10 por ciento) se hizo burbujear suavemente hacia una solución agitada de 5-clorobenzofuroxano (8.6 gramos, 0.05M) y piruvato de metilo (6.12 gramos, 0.06 moles) en etanol (50 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura de aproximadamente 50° C., y adquirió un color rojopardo. El producto comenzó a precipitarse una vez que se completó la reacción exotérmica. La mezcla se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente, y luego se filtró para rendir 4.2 gramos (rendimiento del 33 por ciento) del producto; de temperatura de fusión de 244° a 246° C. Cuando se recristalizó de ácido acético fundió a temperatura de 245° a 246° C.



B. La repetición de este procedimiento a temperaturas de 0° a 5° C., y a la temperatura de reflujo, produce el mismo producto.

EJEMPLO II

Se repitió el procedimiento del Ejemplo I-A pero usando los reactivos apropiados de amina y benzofuroxano en vez de metilamina y 5-clorobenzofuroxano para proporcionar los siguientes 2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxidos:



	<u>X₁</u>	<u>X₂</u>	<u>R₂</u>	<u>T.F.</u> <u>(°C.)</u>	<u>Solvente de</u> <u>recristali-</u> <u>zación*</u>	<u>% de rendi-</u> <u>miento</u>
15	H	H	H	262	HOAc	7
	Cl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	212-13	CH ₃ CN/CHCl ₃	18
	Cl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	197-8	EtOH/CHCl ₃	14
20	Cl	H	CH ₂ CH ₃	243-4	CHCl ₃ /MeOH	21
	H	H	CH ₃	222-3	EtOH/CHCl ₃	12
	F	H	CH ₃	248	MeOH/CHCl ₃	22
	F	H	CH ₂ CH ₃	230-1	CHCl ₃	12
	F	H	H	253	HOAc	20
25	Cl	H	H	258-9	CF ₃ COOH/HOAc	15

413579

21



- 19 -

	<u>X₁</u>	<u>X₂</u>	<u>R₂</u>	<u>T.F.</u> <u>(°C.)</u>	<u>Solvente de</u> <u>recristali-</u> <u>ción</u>	<u>% de rendi-</u> <u>miento</u>
5	Cl	Cl	H	275-6	CF ₃ COOH/HOAc	60
	Cl	Cl	CH ₃	270	CF ₃ COOH/EtOH	20
	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃	245-6	CF ₃ COOH/HOAc	20
	Br	H	H	254-5	CF ₃ COOH/HOAc	27
10	Br	H	CH ₃	248	EtOH/CHCl ₃	27
	Br	H	CH ₂ CH ₃	233	HOAc	20
	Cl	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	191-2	MeOH/CHCl ₃	11
	Cl	H	CH ₂ CH ₂ OH	208	CF ₃ COOH/MeOH	19
	H	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	151-2	EtOH	15
15	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	189-190	acetona	5

* HOAc = ácido acético; EtOH = etanol; MeOH = metanol.

A pesar del hecho de que X₁ y X₂ se indican en po-
siciones específicas en el producto, quedará comprendido que
su representación de esta manera es arbitraria. No se sabe
con seguridad si están colocados en la posición 6, y 6 en la
posición 7, 6.

EJEMPLO III

La repetición del procedimiento del Ejemplo 1, pero
usando ésteres de ácido pirúvico que se enumeran a continua-
ción en vez del piruvato de metilo, produce el mismo compues-
to:

etilo	bencilo
<u>n</u> -propilo	4-metoxibencilo

413579



- 20 -

	isopropilo	2-bromobencilo
	<u>n</u> -butilo	2-fenetilo
	<u>n</u> -hexilo	2-cloroetilo
	fenilo	2-hidroxi etilo
5	4-tolilo	3-dimetilaminopropilo
	4-metoxifenilo	ciclohexilo
	2-clorofenilo	2-metoxietilo

EJEMPLO IV

10 N,N-dietil-2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxido

A una solución de piruvato de etilo (2.90 gramos, 0.025 moles) dietilamina (1.83 gramos, 0.025 moles) en tetra-
hidrofurano (50 mililitros) a temperatura ambiente, se añadió
benzofuroxano (3.40 gramos, 0.025 moles). La mezcla de reac-
15 ción se agitó durante una hora, y luego se dejó reposar du-
rante la noche a temperatura ambiente. El producto luego se
filtra, se lava con metanol y se seca.

De esta manera, substituyendo la dietilamina por
dodecilamina, etanolamina, N,N-dimetiletildiamina, n-butila-
20 mina, bencilamina, N-acetiletildiamina, N-metilpiperazina,
morfolina, anilina y alilamina se proporciona el 2-quinoxalin
carboxamida-1,4-dióxido.

EJEMPLO V

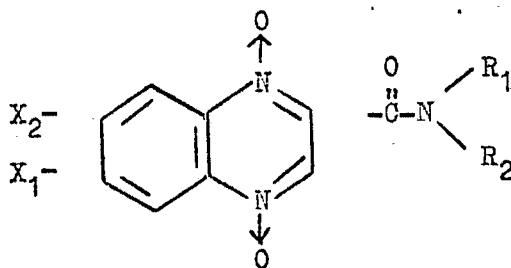
25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo I pero usan-

413579



do los ésteres de ácido pirúvico mencionados a continuación y las aminas y benzofuroxanos apropiados como reactivos para proporcionar los 2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxidos de la fórmula:

5



10

<u>X₁*</u>	<u>X₂</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
H	H	H	C ₇ H ₇
F	H	CH ₃	C ₇ H ₇
H	H	n-C ₄ H ₉	C ₇ H ₇
15 Cl	H	H	C ₇ H ₇
OCH ₃	H	H	C ₆ H ₅
CH ₃	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
Cl	OCH ₃	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄
20 H	H	H	4-NH ₂ -C ₆ H ₄
H	H	H	2-[(CH ₃) ₂ N]/C ₆ H ₄
Br	H	H	4-HOC ₆ H ₄
SO ₂ NH ₂	H	H	2-CH ₃ OC ₆ H ₄
SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	3-(CF ₃)C ₆ H ₄
25 H	H	H	CH ₂ -CH=CH ₂

413579

21



- 22 -

	<u>X₁*</u>	<u>X₂</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
	Cl	H	H	CH ₂ -CH=CH ₂
	Cl	Cl	H	CH ₂ -CH=CH ₂
	CH ₃	Cl	H	CH ₂ -CH=CH ₂
5	F	H	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂
	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
	SO ₂ BH(CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃
	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	CH ₃
	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂
10	SO ₂ NH ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ OH
	SO ₂ NH ₂	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	(CH ₂) ₃ OH	(CH ₂) ₃ OH
	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃)OH
	Cl	H	H	CH(C ₂ H ₅)CH ₂ OH
15	F	H	(CH ₂) ₄ OH	(CH ₂) ₄ OH
	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
	Cl	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ OH
	OCH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃
	Cl	Cl	H	CH ₂ CH ₂ O(n-C ₄ H ₉)
20	F	H	H	CH ₂ CH ₂ COOCH ₃
	Cl	H	H	CH ₂ CH ₂ CONH ₂
	H	H	H	CH ₂ CONH ₂
	Cl	H	H	CH ₂ CH ₂ CONHC ₂ H ₅
	CH ₃	H	H	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
25	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	CH ₂ CONH ₂

413579



- 23 -

	<u>X₁*</u>	<u>X₂</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
	OCH ₃	H	H	CH ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂
	SO ₂ NH ₂	H	H	CH ₂ COOC ₂ H ₅
	H	H	H	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂
5	Cl	H	H	CH ₂ CH ₂ (i-C ₃ H ₇) ₂
	Br	Br	H	(CH ₂) ₄ N(CH ₃) ₂
	Cl	CH ₃	H	CH(CH ₃)CH ₂ N(CH ₃) ₂
	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
	S) ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	CH ₂ CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂
10	H	H	H	CH ₂ CH ₂ -morfolino
	Cl	H	H	CH ₂ CH ₂ -morfolino
	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ -pirrolidino
	OCH ₃	H	H	(CH ₂) ₃ -piperidino
	Cl	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₂ -imidazolidino
15	Cl	H	H	CH ₂ CH ₂ -(N-metilpiperazino)
	F	H	H	CH ₂ CH ₂ -(N-2-hidroxi-etilpiperazino)
	H	H	H	(CH ₂) ₃ -(N-n-butilpiperazino)
	Cl	H	H	CH ₂ CH ₂ -(N-acetilpiperazino)
20	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ -(N-carbometoxipiperazino)
	Cl	H	H	(CH ₂) ₃ -pirrolo
	Cl	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₂ -piperazino
	SO ₂ NH ₂	H	H	(CH ₂) ₃ -morfolino
	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ -(N-n-butilpiperazino)
25	H	H		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -



413579

	<u>X₁*</u>	<u>X₂</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
	Cl	H		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	OCH ₃	H		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	CH ₃	Cl		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
5	F	H		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	H	H		/CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -
	Cl	H		-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -
	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H		-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -
	Br	Br		-CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂ -CH ₂ -
10	CH ₃	H		-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ -
	Cl	H		-CH ₂ -CH ₂ -N(<u>n</u> -C ₄ H ₉)-CH ₂ -CH ₂ -
	Cl	CH ₃		-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₂ CH ₂ OH)-CH ₂ -CH ₂ -
	F	H		-CH ₂ -CH ₂ -N(CHO)-CH ₂ -CH ₂ -
	Cl	H		-CH ₂ -CH ₂ -N(COOCH ₃)-CH ₂ CH ₂ -
15	SO ₂ NH(CH ₃)	H		-CH ₂ -CH ₂ -N(COO- <u>i</u> -C ₃ H ₇)-CH ₂ -CH ₂ -
	F	H		-CH ₂ -CH ₂ -N(COC ₂ H ₅)-CH ₂ -CH ₂ -
	F	H		-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ OH)-CH ₂ -CH ₂ -
	OCH ₃	H		-CH=CH-CH=CH-
	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H		-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -
20	H	H		-CH ₂ -CH ₂ -N(COOC ₂ H ₅)-CH ₂ -CH ₂ -
	H	H	C ₆ H ₁₁	H
	Cl	H	C ₆ H ₁₁	H
	OCH ₃	H	C ₆ H ₁₁	H
	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₁₁	H
25	H	H	C ₄ H ₇	H

413579



173

- 25 -

	X_1^*	X_2	R_1	R_2
	Cl	CH ₃	C ₄ H ₇	H
	F	H	C ₄ H ₇	H
	H	H	C ₃ H ₅	H
5	CH ₃	H	C ₃ H ₅	H
	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	C ₃ H ₅	H
	H	H	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁
	Cl	H	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁
	H	H	CH ₃	C ₆ H ₅
10	F	H	CH ₃	C ₆ H ₅
	Cl	Cl	CH ₃	C ₆ H ₅
	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H

*La ubicación de las variables X en las posiciones 6 y 7, es arbitraria, tal y como se ha manifestado anteriormente.

15

EJEMPLO VI

N-(n-butyl)-6-(6 7)-cloro-2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxido

20

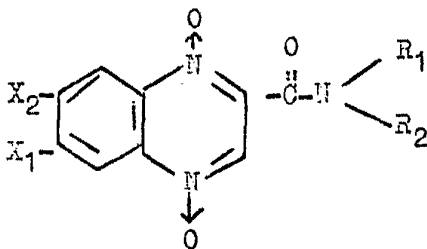
Piruvato de metilo (5.1 gramos, 0.05 moles) y n-butilamina (3.56 gramos, 0.05 moles) se mezclaron juntos en etanol (50 mililitros). Se añadió luego N-metilánilina (0.025 moles) seguido por 5-clorobenzofuroxano (8.6 gramos, 0.05 moles). La mezcla se agitó durante 1 hora, se dejó reposar durante la noche. El producto se recuperó mediante filtración y se recristalizó de etanol/cloroformo. Es idéntico al producto del Ejemplo II.

25

EJEMPLO VIIN,N-dimetil-2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxido

5 A una solución de N,N-dimetilpiruvamida (5.75 gramos, 0.05 moles) en etanol (50 mililitros) a temperatura ambiente, se añade trietilamina (0.012 moles) seguida por benzofuroxano. La mezcla se agita durante una hora y luego se deja reposar durante la noche. El producto se separa mediante filtración.

10 De manera semejante, se preparan los siguientes 2-quinoxalincarboxamida-1,3-dióxidos pero usando la amida apropiada del ácido pirúvico y el benzofuroxano apropiado.



20

<u>X₁*</u>	<u>X₂</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
H	H	H	H
Cl	H	H	H
SO ₂ NH ₂	H	H	H
H	H	H	CH ₂ COOH
CH ₃	H	H	CH ₂ COOH
OCH ₃	H	CH ₃	C ₆ H ₅
25 F	H	CH ₃	C ₆ H ₅

413579 21  73

- 27 -

$\underline{X_1^*}$	$\underline{X_2}$	$\underline{R_1}$	$\underline{R_2}$
H	H	H	4-(CH ₃)C ₆ H ₄
Cl	H	H	4-(CH ₃)C ₆ H ₄
CH ₃	Cl	H	2-(CH ₃)C ₆ H ₄

5 * La posición de las variables X es arbitraria tal y como se ha manifestado anteriormente.

Se obtienen los mismos productos cuando la trietilamina se reemplaza por una cantidad equivalente de 1,5-diazabicyclo- $\left[4.3.0\right]$ -5-ona; etóxido de sodio; ó N-metilmorfolina.

10

EJEMPLO VIII

Piperidida del ácido 2-quinoxalincarboxílico

15 El compuesto del encabezado se prepara mediante hidrólisis de N(carbetoxi)-piperidida del ácido 2-quinoxalincarboxílico correspondiente del Ejemplo VII de acuerdo con el siguiente procedimiento general:

20 La N-(carbetoxi)piperidida se añade a ácido sulfúrico concentrado (1 gramo/15 mililitros), la mezcla se calienta en un baño de vapor durante 12 horas y luego se diluye con agua y se neutraliza con bicarbonato de sodio. El producto se precipita de la solución y se filtra y se lava con agua.

25 De manera semejante, se prepara la piperidida del ácido 6- (ó 7-)-cloro-2-quinoxalincarboxílico y piperidida del ácido 6-(ó 7-)-N,N-dimetilsulfonamida-2-quinoxalincarboxílico



413579

- 28 -

a partir de N-(carbalcoxi)piperididas correspondiente s del
Ejemplo VII.

EJEMPLO IX

5

N-(n-butil)-6-(6 7)-cloro-2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxido

El piruvato de metilo (5.1 gramos, 0.05 moles) y n-
butilamina (3.65 gramos, 0.05 moles) se mezclan juntos en eta-
nol (50 mililitros) durante media hora. Se añade N-metilani-
lina (0.025 M) seguida por 5-clorobenzofuroxano (8.6 gramos,
10 0.05 moles). La mezcla se agita durante una hora y se deja
reposar durante la noche. El producto se recupera mediante
filtración y se recrystaliza de etanol/cloroformo. Es idéntico
al producto del Ejemplo II.

15

PREPARACION A

Preparación del material de Partida de 5-Trifluometilbenzo-
furoxano

20

Una solución de 103 gramos (0.5 moles) de 4-amino-
3-nitro-benzotrifluoruro, 750 mililitros de ácido acético
y 385 mililitros de ácido sulfúrico concentrado se enfrían
en un baño de hielo con agitación suficiente. Se añade por
porciones nitr_ito de sodio (38 gramos, 0.55 moles) a un ré-
gimen de mane_ra tal que la temperatura de la reacción no excede
25



413579

- 29 -

de 5° C. Después de que se completa la adición, se añaden
38 gramos de azida de sodio. La agitación se continúa duran-
te 20 minutos, y luego la mezcla de reacción se vacía en 4
litros de hielo y agua. El producto crudo, el 4-azido-3-ni-
5 trobenzotrifluoruro se extrae de la mezcla acuosa con cloro-
formo. El extracto se seca sobre sulfato anhidro, se filtra
y se evapora bajo presión reducida para suministrar un residuo
aceitoso que es absorbido en 800 mililitros de tolueno. La
solución de tolueno se calienta a reflujo durante 18 horas de-
10 tras de un protector irrompible. Después de enfriarse a tem-
peratura ambiente, el solvente se evapora y el residuo se des-
tila bajo presión reducida. La fracción que hierve a tempera-
tura de 105° a 108° C., (16 mililitros) se considera como
siendo 5-trifluometilbenzofuroxano, lo suficientemente puro:
15 rendimiento del 62.3 (61 por ciento).

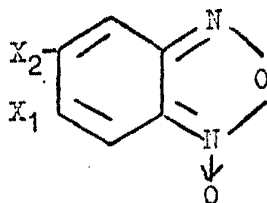
PREPARACION B

20 Se preparan los siguientes benzofuroxanos mediante
el procedimiento general que consiste de disolver el compues-
to 2-nitro-4-sulfonamidoanilina ó 2-nitroamidina apropiado en
una solución alcohólica de hidróxido de potasio que contiene
una cantidad equimolar de hidróxido de potasio. La solución
luego se enfría en un baño de hielo y se añade por gotas mien-
25 tras que se agita, una cantidad equimolar de una solución de



hipoclorito de sodio al 5 por ciento.

Cuando el producto tiene un hidrógeno ácido en el nitrógeno (R'=H) la acidificación con ácido clorhídrico al 10 por ciento da por resultado la precipitación del producto. Cuando el nitrógeno es disustituido (R₁, R₂ no son hidrógeno), el producto se precipita de la mezcla de reacción sin acidificación.



10

15

20

25

<u>X₁</u>	<u>X₂</u>
SO ₂ NH ₂	H
SO ₂ NH(CH ₃) ₂	H
SO ₂ N(CH ₃) ₂	H
OCH ₃	CH ₃
Cl	OCH ₃
Cl	CH ₃

413579



- 31 -

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 1 de Mayo de 1972, bajo el Nº 249.373, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

10

REIVINDICACIONES

15

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Un procedimiento para la preparación de 2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxidos, caracterizado por hacer reaccionar un benzofuroxano con por lo menos proporciones equimolares de un éster del ácido pirúvico y un compuesto que se selecciona del grupo que consiste de amoníaco, una amina primaria y una amina se-

25

A handwritten signature or mark consisting of several stylized, overlapping loops and a horizontal line underneath.

413579

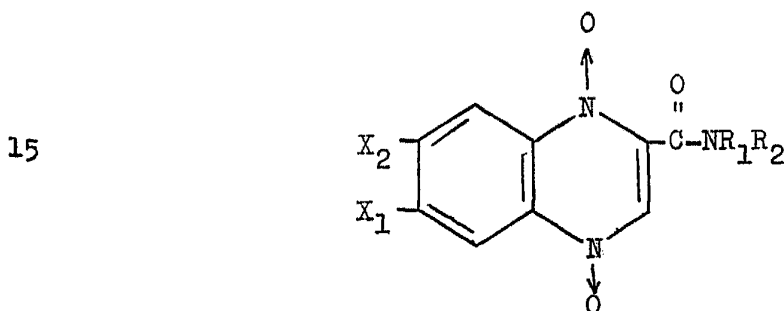


- 32 -

cundaria; y en donde la amida del ácido pirúvico puede usarse, en cuyo caso está presente un catalizador básico.

5 2ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo en un solvente inerte a la reacción a una temperatura de aproximadamente 0° C., a aproximadamente 100° C.

10 3ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 2ª, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula:



20 en donde X_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, flúor, bromo, metilo, metoxi y $-SO_2NR_3R_4$ en donde cada uno de R_3 y R_4 se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno y metilo; X_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, metilo y metoxi, con la condición de que cuando X_1 es $-SO_2NR_3R_4$,
 25 X_2 es hidrógeno; R_1 se selecciona del grupo que consis-

M

413579

21



- 33 -

te de hidrógeno, alquilo, fenilo y alilo; R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alilo, bencilo, alquilo, alquilo substituído en donde el substituyente se selecciona del grupo que consiste de amino, mono(alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, 5 pirrolidino, piperidino, morfolino, N-(alquilo inferior)piperazino, N-hidroxi(alquilo inferior)piperazino, N-(alcanoilo inferior)piperazino, N-carbo(alcoxi inferior)piperazino, pirrolo, piperazino, imidazolidono, hidroxialcoxi inferior, carboxi, carbo(inferior)alcoxi, carbamilo, 10 mono(alquilo inferior)carbamilo, di(alquilo inferior)carbamilo, alcanoiloxi inferior, alcanoilamino inferior, fenilo y fenilo substituído en donde el substituyente se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, amino, mono- y di(alquilo inferior)amino, carboxi, carbo(inferior)alcoxi, hidroxialcoxi inferior, trifluo 15 metilo; y R_1 y R_2 cuando se toman junto con el nitrógeno en el cual están fijados se seleccionan del grupo que consiste de pirrolo, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N-(alquilo inferior)piperazino, N-hidroxi(alquilo inferior)piperazino, N-(alcanoilo inferior)piperazino y N-carbo(alcoxi inferior)piperazino. 20

4ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 3ª, caracterizado por el hecho de que cada R_1 y R_2 es alquilo. 25

21 APR 1973

413579

5a.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 4a, caracterizado por el hecho de que cada uno de R₁ y R₂ es metilo.

5 6a.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 3a, caracterizado por el hecho de que R₁ es hidrógeno y R₂ es alquilo substituído con di(alquilo inferior)amino; alquilo substituído con carbamilo; alquilo substituído con hidroxilo; ó 2-di-(metilamino)-etilo.

10 7a.- Un procedimiento para la preparación de 2-quinoxalincarboxamida-1,4-dióxidos.

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

15 Esta Memoria consta de treinta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 APR. 1973
P.A. Alberto de Alzaburu
Per Feder

[Handwritten signature]