



PATENTE DE INVENCION

Le A 14 681-Sp.

F. e. 27-9-75

Int. Cl. ² : <u>C07D // A61K</u>

420537

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UREAS DE

$\left[\text{3-BENZO-1,2,4-TRIAcinil-DIOXIDO(1,4)} \right]$

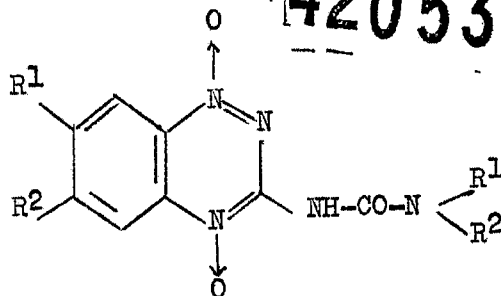
Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.-

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento químicamente característico para la producción de nuevas úreas de $\left[\text{3-benzo-1,2,4-triacinil-dióxido(1,4)} \right]$.

Se ha encontrado que las nuevas úreas de $\left[\text{3-benzo-1,2,4-triacinil-dióxido(1,4)} \right]$ de la fórmula general



420537



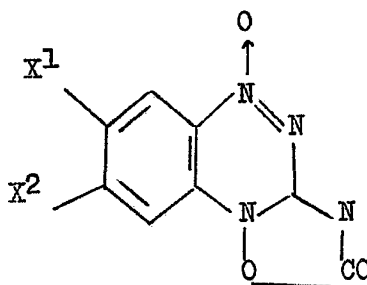
(I),

5.

en la cual X^1 y X^2 son iguales o distintos y representan hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, alcoxi eventualmente sustituido, halogenoalquilo o halógeno, R^1 y R^2 son iguales o distintos y representan hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, alqueniilo eventualmente sustituido o cicloalquilo eventualmente sustituido o R^1 y R^2 conjuntamente con el nitrógeno de amida son una parte componente de un anillo heterocíclico, son obtenidas, si compuestos de la fórmula general

10.

15.

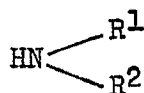


(II),

20.

en la cual X^1 y X^2 tienen los significados arriba definidos, se hacen reaccionar con amino-compuestos de la fórmula general

25.



(III)

en la cual R^1 y R^2 tienen los significados arriba especificados, en presencia de un diluyente a temperaturas entre 0° y 150°C .

30.

Ha de considerarse pronunciadamente sorprendente el hecho de que, con la reacción según el invento, se forman

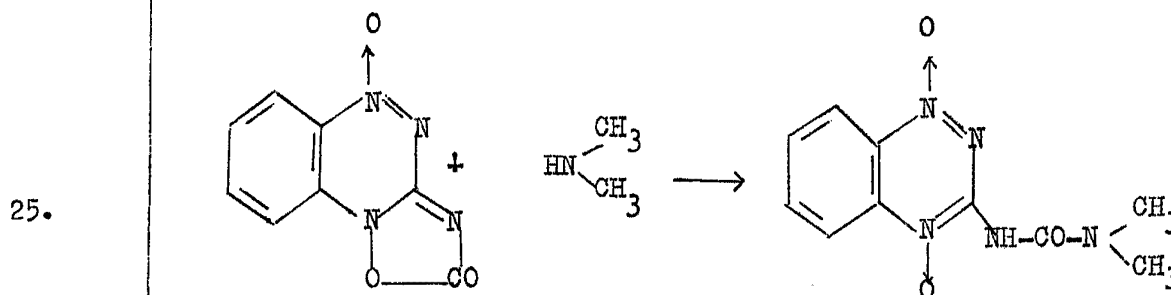


5. las nuevas úreas de Δ -benzo-1,2,4-triacinil-dióxido(1,4) Δ ,
 dado que no podía preverse, si y en que forma reaccionarían
 los compuestos de la fórmula (II) con los compuestos de la
 fórmula (III). Pues, en el procedimiento según la invención,
 no se abre la ligadura de anillo-N-O- bien reactivo, sino
 que sorprendentemente se abre la ligadura de anillo -O-CO-.

10. De acuerdo con el procedimiento según la invención,
 los nuevos compuestos de la fórmula (I) son obtenidos en
 una reacción lisa y llana con un rendimiento sobresaliente
 y de elevada pureza. Por consiguiente, el procedimiento según
 la invención representa un enriquecimiento de la técnica.

15. Los nuevos compuestos muestran fuertes propieda-
 des antimicrobianas, así como propiedades de mejorar el creci-
 miento de animales y el aprovechamiento del forraje por ani-
 males.

20. Si como sustancias de partida, se emplean 5-N-
 óxido de 2-oxo- Δ 1,2,4-oxa-diazolo (2,3-3,4-benzo-1,2,4-tria-
 cing Δ (compárese fórmula (II), representando X¹ y X² hidróge-
 no) y dimetilamina, el desarrollo de la reacción puede ser
 representado por el siguiente esquema de fórmulas:



30. El alquilo eventualmente substituido X¹ y X² es
 alquilo lineal o ramificado con preferiblemente 1 a 6, par-



particularmente 1 a 4 átomos de carbono. A título de ejemplo, sean mencionados metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, iso- y ter-butilo eventualmente substituidos.

5. El alcoxi eventualmente substituido X^1 y X^2 es alcoxi lineal o ramificado con preferiblemente 1 a 6, particularmente 1 a 4 átomos de carbono. A título de ejemplo, sean mencionados metoxi, etoxi, n- e iso-propoxi y n-, iso- y ter-butoxi eventualmente substituidos.

10. El alquilo eventualmente substituido R^1 y R^2 es alquilo lineal o ramificado con 1 a 12, preferiblemente 1 a 6 y particularmente 1 a 4 átomos de carbono. A título de ejemplo, sean mencionados metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, iso- y ter-butilo eventualmente substituidos.

15. El alqueno eventualmente substituido R^1 y R^2 es alqueno lineal o ramificado con preferiblemente 2 a 6, particularmente 2 a 4 átomos de carbono. A título de ejemplo, sean mencionados etenilo, propenilo-(1), propenilo-(2) y butenilo-(2) eventualmente substituidos.

20. El cicloalquilo eventualmente substituido R^1 y R^2 es cicloalquilo mono-, bi- y tri-cíclico con preferiblemente 3 a 10, particularmente 3,5 o 6 átomos de carbono. A título de ejemplo, sean mencionados ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo- $\overline{2,2,1}$ -heptilo, biciclo- $\overline{2,2,2}$ octilo y adamantilo.

25. El halogenoalquilo X^1 y X^2 contiene preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono y preferiblemente 1 a 5, particularmente 1 a 3 átomos de halógeno iguales o distintos, siendo los átomos de halógeno preferiblemente átomos de fluor, cloro y bromo, particularmente átomos de fluor y cloro. A título de ejemplo, sean mencionados
- 30.



trifluormetilo, cloro-di-fluormetilo, bromometilo, 2,2,2-trifluormetilo y pentafluoretilo.

5. Los radicales alquilo y alcoxi X^1 y X^2 pueden tener uno o varios, preferiblemente 1 a 3, particularmente 1 o 2 substituyentes iguales o distintos. Como substituyentes a título de ejemplo, sean citados: halógenos, preferiblemente fluor, cloro y bromo, particularmente fluor y cloro.

10. Los radicales alquilo, alqueno y cicloalquilo R^1 y R^2 pueden tener uno o varios, preferiblemente 1 a 3, particularmente 1 o 2 substituyentes iguales o distintos. Como substituyentes, a título de ejemplo, sean citados: alquilo con preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n- e iso-propilo y n-, iso- y ter-butilo; alcoxi con preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono, p.ej. metoxi, etoxi, n- e iso-propiloxi y n-, iso- y ter-butiloxi; hidroxilo, halógeno, preferiblemente fluor, cloro, bromo y yodo, particularmente fluor, cloro y bromo; ciano, monoalquilamino y dialquilamino con preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono en cada grupo alquilo, p.ej. metilamino, metil-etil-amino, n- e iso-propilamino y metil-n-butilamino; carbalcoxi con preferiblemente 2 a 4, particularmente 2 o 3 átomos de carbono, p.ej. carbometoxi y carboetoxi.

15. Los radicales halógeno X^1 y X^2 son fluor, cloro y bromo, preferiblemente fluor y cloro.

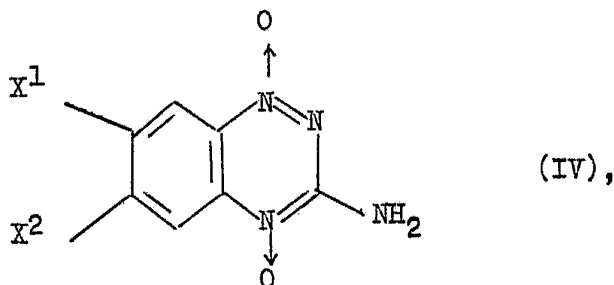
20. Los radicales R^1 y R^2 pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno de amida un anillo heterocíclico saturado o insaturado. El anillo heterocíclico puede contener, como heteroátomos ulteriores, 1 a 3 átomos, preferiblemente 1 átomo de oxígeno, de azufre o de nitrógeno y, como

25. 30.



heterogrupos, preferiblemente un grupo SO_2 o un grupo N-alquilo, conteniendo el radical alquilo del grupo N-alquilo preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono. Como radicales alquilo sean mencionados metilo, etilo, n- e iso-propilo y n-, iso- y ter-butilo. El anillo heterocíclico contiene 5 a 7, preferiblemente 5 o 6 miembros de anillo. El anillo heterocíclico de 6 miembros contiene preferiblemente el heteroátomo o el heterogrupo en la posición para con relación al átomo de nitrógeno de amida. Como ejemplos del anillo heterocíclico sean mencionadas: pirrolidina, piperidina, piperacina, hexametenimina, morfolina y N-metilpiperacina.

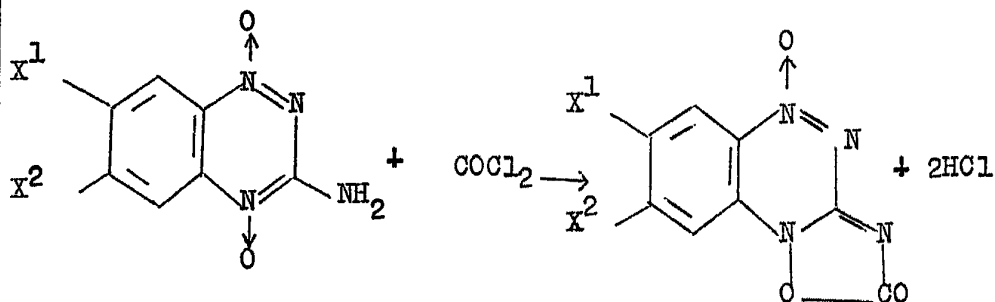
Los 5-N-óxidos de 2-oxo- $\text{[1,2,4-oxa-diazolo (2,3-3,4) benzo-1,2,4-triacina]}$ de la fórmula (II) son hasta ahora desconocidos, pero, de acuerdo con una proposición propia nuestra, pueden ser obtenidos por reacción de compuestos de la fórmula



en la cual X^1 y X^2 tienen los significados arriba definidos, con aproximadamente la cantidad estequiométrica de fosgeno a temperaturas entre aproximadamente 20° y aproximadamente 180°C , p.ej. entre 80° y 90°C , en presencia de un hidrocarburo alifático o aromático como diluyente, p.ej. tolueno, precipitándose el producto de reacción. La reacción se desarrolla según el siguiente esquema:



5.

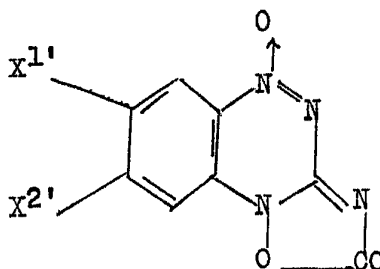


teniendo X^1 y X^2 los significados arriba indicados.

10.

Como ejemplos de los compuestos de la fórmula (II) sean citados:

15.



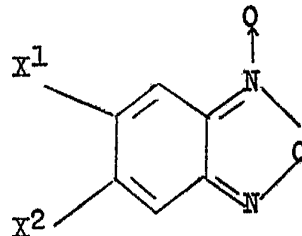
20.

$X^{1'}$	$X^{2'}$	$X^{1'}$	$X^{2'}$
H	H	CH ₃	CH ₃
H	Cl	CH ₃ O	H
Cl	Cl	Cl	H
CH ₃	H	CF ₃	H

25.

Los compuestos de la fórmula (IV) aplicables según la invención, son conocidos o preparables según procedimientos conocidos (compárese: J.C. Mason y G. Tennant, J. Chem. Soc. Londres, B 1970, 711)

Los mismos pueden ser preparados también según una proposición propia nuestra, de tal manera que benzofuroxanos de la fórmula



(V)

5.

en la cual X^1 y X^2 tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar preferiblemente con la doble cantidad molar de cianamida disódica en metanol acuosa a temperaturas de aproximadamente 20° a 60°C , se separa por filtración el compuesto precipitado en estado en bruto de la fórmula (IV), se disuelve el precipitado en agua y se acidifica la solución acuosa con ácido acético. Los compuestos de la fórmula (IV) se precipitan en estado cristalino.

10.

15.

Los amino-compuestos de la fórmula (III) aplicables según la invención, ya son conocidos. Como ejemplos sean mencionados: amoníaco, metilamina, etilamina, n- e iso-propilamina, n-, iso- y ter-butylamina, dodecilamina, alilamina, ciclohexilamina, etanolamina, 2-metoxietilamina, dimetilamina, dietilamina, dialquilamina, dietanolamina, etilenimina, pirrolidina, piperidina, hexamtilenimina, morfolina, tiomorfolina y 4-metil-tetrahidropiridina.

20.

25.

Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes y además, agua. A los disolventes pertenecen preferiblemente disolventes polares, tales como p.ej. alcoholes, preferiblemente alcoholes alquílicos de bajo peso molecular, tales como metanol, etanol, n- e iso-propanol, n-, iso- y ter-butanol; nitrilos, preferiblemente alquilonitrilos de bajo peso molecular, tales como acetonitrilo, dimetilformamida; éteres, p.ej. dioxano y tetrahydrofurano; compuestos heteroaromáticos, p.ej. piridina y nitrobence-

30.



no, o mezclas de estos disolventes entre si. En ciertos casos, es ventajoso emplear las mismas aminas de la fórmula (III) o sus soluciones acuosas como medio de reacción.

La reacción es llevada a cabo a temperaturas entre 0° y 150°C, de preferencia, entre 20° y 80°C.

5. La reacción puede ser realizada a la presión normal, pero también a una presión elevada. Generalmente se trabaja a la presión normal.

10. En la realización del procedimiento según la invención por 1 mol de 5-N-óxido de 2-oxo- Δ 1,2,4-oxa-diazolo(2,3-3,4-)benzo-1,2,4-triacina Δ de la fórmula (II), se aplica por lo menos 1 mol, preferiblemente 1 a 20, particularmente 2 a 5 moles del amino-compuesto de la fórmula (III). Empleándose un exceso de amina, las úreas de Δ 3-benzo-1,2,4-triacinil-dióxido(1,4) Δ se precipitan en forma de sus sales de amonio.

15. Se obtienen los compuestos libres de la fórmula (I) entonces en forma usual por tratamiento de las sales con un ácido orgánico o inorgánico apropiado (preferiblemente del valor $pK_s \leq 5$). Ácidos apropiados son, p.ej. ácidos carboxílicos alifáticos de bajo peso molecular, tales como los ácidos fórmico, acético, trifluoracético y propiónico; ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, tales como los ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y toluensulfónico; ácidos halogenhídricos, tales como los ácidos fluor-, cloro- y bromhídricos, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

20. Los compuestos de la fórmula I son aislados según métodos usuales y eventualmente purificados.

25. Las sustancias activas de la fórmula I muestran fuertes actividades quimioterapéuticas, particularmente antimicrobianas. Su eficacia se extiende sobre bacterias grampositivas y gramnegativas, pudiendo mencionarse, a título
- 30.

420537



de ejemplo, las siguientes familias de bacterias, especies de bacterias y clases de bacterias:

5. Enterobacteriaceae, p.ej. Escherichia, particularmente Escherichia coli; Klebsiela, particularmente Klebsiella pneumoniae, Enterobacter; Proteus, particularmente Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Proteus morganti, Proteus rettgeri y Salmonella, particularmente Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis de la familia de Pseudomonadaceae, p.ej. Pseudomonas aeruginosa, Aeromonas, p.ej. Aeromonas liquefaciens, Clostridium, p.ej. Clostridium botulinum, Clostridium tetani; de la familia de Micrococcaceae, p.ej. Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermis; de la familia de Streptococcaceae, p.ej. Streptococcus pyogenes, Streptococcus faecalis (Enterococcus); de la familia de Mycoplasmataceae, p.ej. Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma arthritis, así como Mycobacteriaceae, p.ej. Mycobacterium tuberculosis y Mycobacterium leprae.

20. La eficacia antibacteriana amplia excelente de las sustancias activas de la fórmula I permite su aplicación tanto en la medicina humana, como también en la medicina veterinaria, pudiendo ser empleadas para prevenir a infecciones bacterianas sistemáticas o locales, como también para tratar estas infecciones.

25. Los compuestos de la fórmula I pueden ser empleados también como aditamentos de forraje para promover el crecimiento y para mejorar el aprovechamiento del forraje en la cría de animales, particularmente en la cría de animales de cebamiento, tales como bóvidos, cerdos y aves, etc.

30. La aplicación de las sustancias activas es efectuada entonces preferiblemente con el forraje y/o agua pota-



ble. Sin embargo, las sustancias activas pueden ser empleadas también en concentrados de forraje, así como en preparaciones que contienen vitaminas y/o sales minerales.

5. El mezclamiento con el forraje o en los concentrados de forraje y las demás preparaciones de forraje procede eventualmente en forma de una mezcla previa según los métodos usuales.

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

15. Al presente invento pertenecen también preparados farmacéuticos en unidades de dosificación. Esto significa que los preparados se presentan en forma de cuerpos individuales, p.ej. 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, p.ej. 1,2,3 o 4 dosis individuales o una media, tercera o cuarta parte de una dosis individual. Una dosis individual comprende preferiblemente la cantidad de sustancia activa que es administrada en una aplicación y que corresponde comunmente a una dosis diaria entera, a una mitad o a una tercera o cuarta parte de una dosis diaria.

20. Bajo sustancias de vehículos inertes atóxicas farmacéuticamente apropiadas, han de entenderse diluyentes, rellenos y sustancias auxiliares de formulación sólidos, 25. semisólidos o líquidos de toda clase.

30.

420537



Como preparados farmacéuticamente preferidos sean mencionadas pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, granulados, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones, pastas, ungüentos, geles, cremas, lociones, polvos y preparaciones pulverizables (sprays).

5.

Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden contener la sustancia activa o las sustancias activas, además de las usuales, tales como a) rellenos y diluyentes, p.ej. almidones, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido silícico; b) aglutinantes, p.ej. carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona; c/ agentes humectantes, p.ej. glicerina; d) agentes de rociamiento o esparcimiento, p.ej. agar-agar, carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; e) agentes retardadores de disolución, p.ej. parafina, y f) agentes aceleradores de resorción, p.ej. compuestos de amonio cuaternarios; g) agentes mojantes, p.ej. alcohol cetílico, monoestearato de glicerina; h) agentes de adsorción, p.ej. caolina y bentonita, e i) agentes lubricantes, p.ej. talco, estearato de calcio y estearato de magnesio y polietilenglicoles sólidos o mezclas de las sustancias mencionadas bajo a) hasta i).

10.

15.

20.

Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden proveerse de revestimientos o envolturas usuales que eventualmente contienen agentes opalizantes, y pueden prepararse de tal modo que ceden, eventualmente en forma retardada, la sustancia activa o las sustancias activas tan solo o preferiblemente en una determinada parte del intestino, pudiendo emplearse como masas de incrustación, p.ej. sustancias polímeras y ceras.

25.

30.

La sustancia activa o las sustancias activas pue-



den presentarse, eventualmente en combinación con una o varias de las sustancias de vehículo arriba indicadas, también en forma encerrada en microcápsulas.

5. Los supositorios pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo solubles o insolubles en agua, p.ej. polietilenglicoles, grasas; p.ej. manteca de cacao y ésteres de elevado peso molecular (p.ej. C₁₄-alcohol con C₁₆-ácido graso) o mezclas de estas sustancias.

10. Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, p.ej. 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.

15. Los polvos y preparados pulverizables (sprays) pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, p.ej. lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los preparados pulverizables (sprays) pueden contener adicionalmente los agentes impelentes usuales, p.ej. hidrocarburos de cloro-fluor.

20. Las soluciones y emulsiones pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, tales como disolventes, agentes solubilizantes y emulsivos, p.ej. agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, particular-
- 25.
- 30.



5. mente aceite de semillas de algodón aceite de maní, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerina, glicerimetilal, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán o mezclas de estas sustancias.

Para la administración parenteral, las soluciones y emulsiones pueden prepararse en forma estéril e isotónica con la sangre.

10. Las suspensiones pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, tales como diluyentes líquidos, p.ej. agua, alcohol etílico, propilenglicol, agentes suspendedores, p.ej. alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbita y de sorbitán de polioxietileno, celulosa microcristalina, 15. metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias.

Las mencionadas fórmulas de formulación pueden contener también colorantes, sustancias de conservación, así como aditivos mejoradores del olor y del sabor, p.ej. aceite 20. de menta y aceite de eucalipto, y edulcorantes, por ejemplo, sacarina.

Los compuestos terapéuticamente eficaces deben estar presentes en las preparaciones farmacéuticas arriba indicadas preferiblemente en una concentración de aproximadamente 25. 0,1 a 99 % en peso, de preferencia, de aproximadamente 0,5 a 95 % en peso de la mezcla total.

Las preparaciones farmacéuticas arriba mencionadas pueden contener, además de compuestos de la fórmula (I) y/o 30. de sus sales, también otras sustancias activas farmacéuticas.



La producción de las preparaciones farmacéuticas arriba mencionadas, es efectuada en forma usual según métodos conocidos, p.ej. por mezclamiento de la sustancia activa o de las sustancias activas con la sustancia o las sustancias de vehículo.

5.

Encuentran aplicación los compuestos de la fórmula (I), así como de las preparaciones farmacéuticas que contienen uno o varios de los compuestos de la fórmula (I), en la medicina humana y veterinaria para prevenir a, mejorar y/o curar las enfermedades arriba citadas.

10.

Las sustancias activas o las preparaciones farmacéuticas pueden ser aplicadas local, oral, parenteral, intraperitoneal y/o rectalmente, de preferencia, local u oralmente.

15.

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 10 hasta aproximadamente 100, preferiblemente 20 hasta 60 mg/kg de peso de cuerpo cada 24 horas, eventualmente en forma de varias administraciones indi-

20.

viduales distribuidas sobre el día, para lograr los resultados deseados. Sin embargo, puede ser necesario que uno se aparte de las dosificaciones indicadas y, es decir, en dependencia de la clase y de la gravedad de la enfermedad, del tipo de la preparación y de la aplicación del medicamento, así como del

25.

espacio de tiempo o del intervalo, dentro del cual se hace la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente administrar menos que la cantidad arriba indicada de la sustancia activa, mientras que en otros casos ha de sobrepasarse

30.

la cantidad arriba indicada de la sustancia activa. La fijación de la dosis óptima necesaria en cada caso y la forma de



aplicación de las sustancias activas puede ser hecha fácilmente por el perito en base a sus conocimientos profesionales.

La fuerte eficacia microbiana de los compuestos de la fórmula (I) queda demostrada por los siguientes ensayos in vitro e in vivo.

5.

1) Ensayos in vitro.

100 /ml de los compuestos de la fórmula I se disuelven en un medio de cultivo de Mueller-Hinton con la adición de 0,1 % de glucosa. En la solución del medio de cultivo se encuentran 1 a $2 \cdot 10^5$ gérmenes por ml. La mezcla es incubada en tubitos de vidrio durante 24 horas a 37°C y al cabo de este tiempo se determina el grado de enturbiamiento. Si después de este tratamiento, la mezcla no muestra ningún enturbiamiento, esto significa que los compuestos son eficaces contra los respectivos agentes provocadores.

10.

15.

En el caso del empleo de los compuestos de los Ejemplos 1, 2 y 3, quedaron sin enturbiamiento las preparaciones con los siguientes gérmenes:

20.

Escherichia coli A 261	Serratia species
Escherichia coli 14	
Escherichia coli C 165	Proteus indolnegativ, species Proteus indolpositiv, species
Protens vulgaris 1017	

25.

Klebsiella K 10	Pasteurella pseudotuberculosis
Klebsiella K 63	Brucella species
Salmonella species	Haemophilus influenzae 281 Bordetella bronchiseptica

30.

Shigella species	Bakteroides species
Enterobacter species	Staphylococcus aureus 133

Neisseria catarrhalis species Pseudomonas aeruginosa W
Diplococcus pneumoniae species Pseudomonas aeruginosa B
Streptococcus pyogenes W Aeromonas hydrophila species
Enterococcus species

5. Lactobacillus species
Corynebacterium diphtheriae gravis
Corynebacterium pyogenes M
Clostridium botulinum
Clostridium tetani

10. Borrelia species

Además, los compuestos de los ejemplos 1 y 2 muestran, en el ensayo de dilución en serie, medio de cultivo de huevo de Jenssen, 37°C, para Mycobacterium tuberculosis, una concentración mínima de inhibición de 32 /ml de medio de cultivo.

- 15.

2) Ensayos in vivo.

A 12 ratones blancos de la raza CF₁ que fueron infectados intraperitonealmente cada uno con $1,5 \cdot 10^{18}$ gérmenes de Staphylococcus aureus, al cabo de 30 minutos a contar de la infección, fueron administrados 50 mg/kg del compuesto del Ejemplo 2 en una sola administración oral. Todos los animales sobrevivieron 24 horas después de la infección. De 12 animales testigos no tratados ninguno sobrevivió la infección al cabo de 24 horas.

- 20.

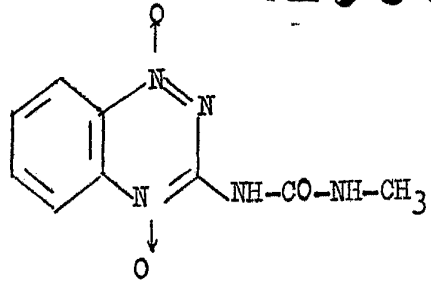
25. A continuación se explica la preparación de los nuevos compuestos según la invención:





Ejemplo 1

420537



5.

10.

15.

20.

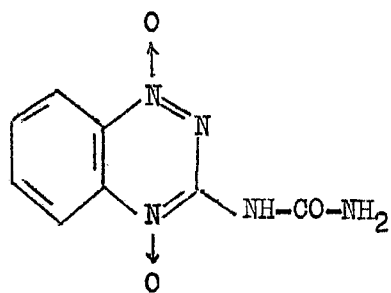
25.

En una suspensión de 20,4 g (0,1 mol) de 5-N-óxido de 2-oxo-1,2,4-oxa-diazolo(2,3-b)benzo-1,2,4-triazina en 120 ml de etanol, se introducen dentro de 90 minutos aproximadamente 9 g (0,3 moles) de metilamina gaseosa. En la reacción exotérmica se forma una solución de color violeta, de la cual al cabo de aproximadamente 2 horas se precipita la sal de metilamonio de la 3-metilúrea de 1'-3-benzo-1,2,4-triacinil-dióxido(1,4). Por adición de aproximadamente 12 g (0,2 moles) de ácido acético, de la sal de amonio es liberada la 3'-metilúrea de 1'-3-benzo-1,2,4-triacinil-dióxido(1,4).

Rendimiento: 19 g (81 % de la teoría) de 3'-metilúrea de 1'-3-benzo-1,2,4-triacinil-dióxido(1,4) en forma de cristales de color pardo amarillento que, después de la cocción en alcohol, funden a 213-215°C bajo descomposición.

Análisis: $C_6H_9N_5O_3$ (235)
 Calculado: C 46,0 %, H 3,8 %, N 29,7 %
 Encontrado: C 46,0 %, H 3,8 %, N 29,2 %

Ejemplo 2.



30.



5. En una suspensión de 20,4 g (0,1 mol) de 5-N-óxido de 2-oxo- $\overline{[1,2,4\text{-oxadiazolo (2,3-3,4)-benzo-1,2,4-triacina}]}$ en 100 ml de dimetilformamida, se introduce durante 30 minutos amoníaco gaseoso. Por enfriamiento se mantiene la temperatura de reacción a 25-30°C. Subsiguientemente se agita todavía durante 2 horas y entonces se recoge por succión el nuevo precipitado formado. El tratamiento del producto de color pardo rojizo con agua y ácido acético dá la úrea de $\overline{[3\text{-benzo-1,2,4-triacinil-dióxido(1,4)]}$ en forma de cristales de color pardo amarillento, que después de la cocción en etanol funde a 216°C bajo descomposición. Rendimiento: 17 g (77 % de la teoría).

Análisis: $C_8H_7N_5O_3$ (221)

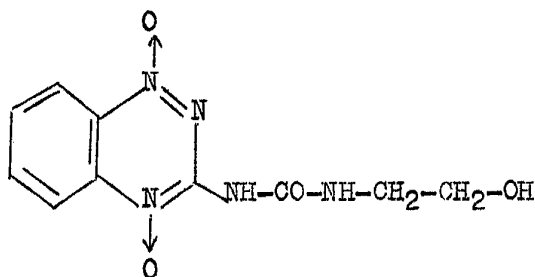
calculado: C 43,4 %, H 3,2 %, N 31,6 %

encontrado: C 43,2 %, H 3,7 %, N 31,7 %

15.

Ejemplo 3.

20.



25.

30.

- En una suspensión de 20,4 g (0,1 mol) de 5-N-óxido de 2-oxo- $\overline{[1,2,4\text{-oxadiolo (2,3-3,4)benzo-1,2,4-triacina}]}$ en 180 ml de dimetilformamida, se instilan a 20-25°C bajo leve enfriamiento 9,4 g (0,2 moles) de etanolamina. Se forma una solución clara, de la cual al cabo de unos pocos minutos se separa un precipitado. Al cabo de 4 horas se lo recoge por succión y se lo disuelve en agua. De la solución acuosa, en la neutralización con ácido acético, se precipitan 18 g (68 % de la teoría) de cristales de color pardo rojizo de 3'-hidro-



xietil-úrea de 1'-[3-benzo-1,2,4-triacinil-dióxido(1,4)] que, después de la recristalización en dimetilformamida, funden a 191-192°C bajo descomposición.

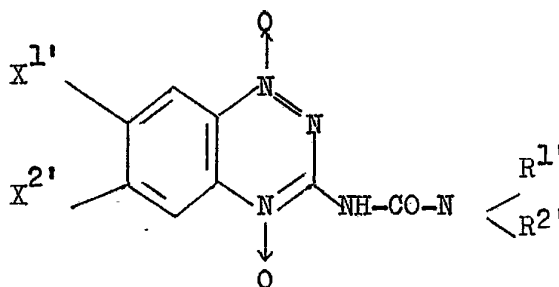
Análisis: C₁₀ H₁₁ N₅ O₄ (265)

5. calculado: C 45,3 %, H 4,2 %, N 26,4 %

encontrado: C 45,4 %, H 4,3 %, N 26,5 %.

Análogamente a los Ejemplos 1 a 3, se prepararon las úreas de [3-benzo-1,2,4-triacinil-dióxido (1,4)] citadas en la siguiente tabla de la fórmula

10.



15.

a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula (II) y de los amino-compuesto indicados.

20.

Ejemplo No.	X ^{1'}	X ^{2'}	R ^{1'}	R ^{2'}	Color	punto de descomposición (°C)	amina aplicada cada
4	H	H	CH ₃	CH ₃	pardo rojizo	150-151°C	dimetilamina
5	H	H	H	C ₂ H ₅	pardo	196-197°C	etilamina
6	H	H	H	C ₆ H ₁₁ (ciclohexil)	rojo	203-206°C	ciclohexilamina
7	H	H	-(CH ₂) ₄ -		rojo	180-183°C	pirrolidina
8	H	H	-(CH ₂) ₅ -		rojo	173-174°C	piperidina
9	H	H	-(CH ₂) ₂ - O-(CH ₂) ₂ -		rojo	167-169°C	morfolina

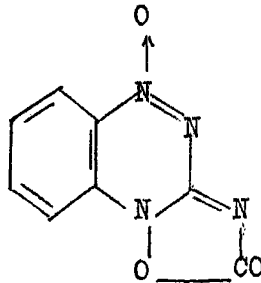
30.



A continuación se explica la preparación de los compuestos de partida de la fórmula (II) en base al siguiente ejemplo:

Ejemplo A

5.



10.

35,6 g (0,2 moles) de di-N-óxido(1,4) de 3-aminobenzo-1,2,4-triacina se suspenden en 200 ml de tolueno. En esta solución se introduce a 90°C una fuerte corriente de fosgeno. Al cabo de 4 horas, se recoge por succión el producto de reacción y se obtienen 34 g (84 % de la teoría) de 5-N-óxido de 2-oxo-1,2,4-oxadiazolo-(2,3-a)-benzo-triacina como cristales de color pardo amarillento que, después de la redisolución en acetonitrilo, funden a 262°C bajo descomposición.

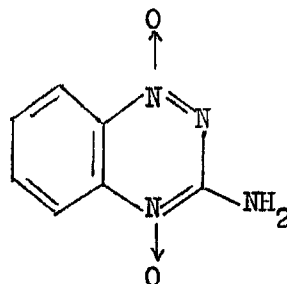
15.

A continuación se explica la preparación de los compuestos de partida de la fórmula (IV) en base al siguiente ejemplo:

20.

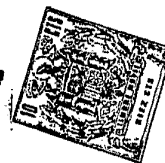
Ejemplo B

25.



30.

13,6 g (0,1 mol) de benzofuroxano se suspenden a la temperatura ambiente (aprox. 20°C) en una mezcla de 40 ml



5. de metanol y de 40 ml de H₂O y se mezcla la suspensión, por adición en porciones, con 17,2 g (0,2 moles) de cianamida disódica, subiendo la temperatura hasta aproximadamente 50-60°C y tiñiéndose la solución de color azul violeta. Se agita todavía durante 40 minutos a aproximadamente 60°C y entonces de la lejía madre se recoge por succión el precipitado formado. Se disuelve el precipitado en agua, se filtra y se acidifica el filtrado con ácido acético, precipitándose 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.

Los demás compuestos de partida según la invención de las fórmulas (II) y (IV) son obtenibles en forma análoga.

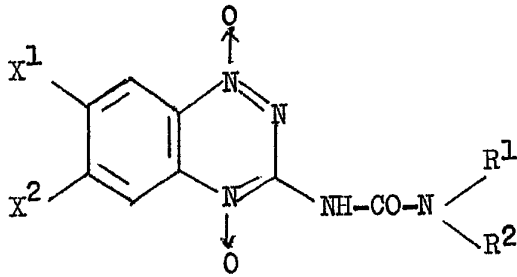
N O T A

15. 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 se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 15 de Noviembre de 1.972, bajo el número P 22 55 946.2; 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
20. se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UREAS DE $\sqrt{3}$ -BENZO-1,2,4-TRIACINIL-DIOXIDO(1,4)7; caracterizándose por lo siguiente:

25. 1.- Procedimiento para la producción de úreas de $\sqrt{3}$ -benzo-1,2,4-triacinil-dióxido(1,4)7- de la fórmula general



5.

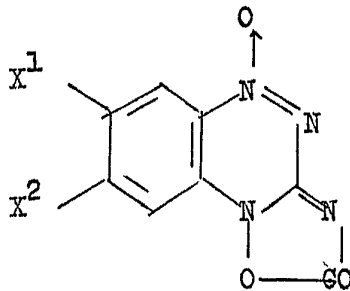


en la cual X^1 y X^2 son iguales o distintos y representan hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, alcoxi eventualmente sustituido, halogenoalquilo o halógeno, R^1 y R^2 son iguales o distintos y representan hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, alquenilo eventualmente sustituido o cicloalquilo eventualmente sustituido o R^1 y R^2 conjuntamente con el nitrógeno de amida son una parte componente de un anillo heterocíclico, caracterizado porque al hacer reaccionar compuestos de fórmula general

10.

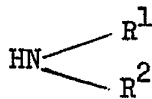
15.

20.



en la cual X^1 y X^2 tienen los significados arriba definidos, con amino-compuestos de fórmula general

25.



en la cual R^1 y R^2 tienen los significados arriba especificados, en presencia de un diluyente a temperaturas entre 0° y

30.

150°C .



2.- Procedimiento para la producción de úreas de Δ^3 -benzo-1,2,4-triacinil-dióxido(1,4)7, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, 14 Nov. 1973

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-