



P.- 56.772

B 29171
Case 5464

F.C. 28-11-75

423464

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de PFIZER INC.

C07D

entidad norteamericana

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

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N¹,N⁴-DIO
XIDO DE 3--(2-QUINOXALINILMETILEN)CARBAZATO DE ME-
TILO" (Clase Internacional C07d)

19.2.74

PV6772

423464



Esta invención se relaciona con un procedimiento sintético novedoso y, más particularmente con un método novedoso para la preparación de N¹, N⁴-dióxido de 3-(2-quinoxalinilmetilén) carbazato de metilo. El compuesto preparado mediante el procedimiento presente novedoso es bien conocido como un antiséptico del conducto urinario, agente antiinfeccioso sistemático, activador del crecimiento de animales, como un agente para el control de enfermedades respiratorias crónicas en aves de corral y como una mejora en la eficiencia de alimentos en los animales. (Australian Vet. J. 48, No. 10 579, (1972) y Rec. Med. Vet. école alfort 148 No. 3 365-73 (1972)).

Consecuentemente, la presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de N¹, N⁴-dióxido de 3-(2-quinoxalinilmetilén)carbazato de metilo que consiste en poner en contacto el 3-(2-quinoxalinilmetilén)carbazato de metilo con por lo menos aproximadamente 2 equivalentes de un agente oxidante en un solvente inerte en una reacción a temperatura de aproximadamente 20°C. a 100°C. hasta que la reacción se haya prácticamente completado, siendo seleccionado dicho agente oxidante del

423464



- 2 -

grupo que consiste de ácido peracético, ácido perbenzónico, ácido m-cloroperbenzónico, ácido perftálico, ácido perfórmico, ácido trifluoperacético, y peróxido de hidrógeno y la recuperación del producto. En el caso del peróxido de hidrógeno se emplea usualmente un catalizador. Los catalizadores apropiados son ácido tungstíco, tungstato de sodio, vanadato de sodio, molibdato de sodio, tungstato de potasio, molibdato de potasio, pentaóxido de vanadio, dióxido de zirconio, trióxido de tungsteno o trióxido de molibdeno.

Una modalidad particularmente preferida de la invención descrita en la presente se relaciona con el procedimiento anteriormente citado en donde el agente oxidante es el ácido peracético y el solvente es el ácido acético puesto que tanto el reactivo como el solvente son económicos.

Una segunda modalidad preferida de la invención descrita en la presente se relaciona con el procedimiento anterior en donde el agente oxidante es ácido m-clorobenzónico y el solvente es cloroformo.

En las modalidades anteriores la temperatura de reacción de preferencia se mantiene a menos de 50°C.

La nueva reacción de la presente invención se lleva a cabo en un solvente inerte a la reacción. Un solvente inerte para los objetos de esta invención propone cualquier solvente que permita la solubilización de los reactivos y que esté exento de efecto perjudicial en los reactivos y los productos bajo las

464

423464



- 3 -

condiciones empleadas. Dos tipos preferidos incluyen los ácidos orgánicos tales como ácido acético, y los solventes halogenados tales como cloroformo y cloruro de metileno. En algunos casos puede emplearse agua. Sin embargo, será satisfactorio cualquier solvente que posea las cualidades dadas a conocer en lo que antecede. La temperatura a la cual se lleva a cabo la reacción puede variar desde 30°C. hasta aproximadamente 100°C. y en su mayor parte la temperatura óptima variará de acuerdo con la selección del agente oxidante. Dependiendo del agente oxidante específico y de la temperatura, el tiempo de reacción puede variar desde unos cuantos minutos hasta tanto así como 24 horas. Por lo general a fin de asegurar una reacción completa se prefieren los períodos de tiempo relativamente prolongados. Las condiciones de reacción óptimas se determinan fácilmente mediante experimentos.

La proporción del agente oxidante con relación al carbazato de partida puede variar extensamente pero para una conversión eficiente se prefieren por lo menos aproximadamente dos equivalentes del agente oxidante por mol de carbazato.

El producto es una substancia cristalina que se precipita de la mezcla de reacción. Se recoge de manera apropiada y se seca.

El producto valioso de esta invención exhibe actividad como un agente antiinfeccioso sistemático del conducto urinario en los animales, incluyendo los seres humanos, contra una amplia

423464



- 4 -

variedad de microorganismos incluyendo bacterias Gram-positiva y Gram-negativa. Es especialmente valioso contra la infección Gran-negativa tanto in vitro como in vivo.

Además, la adición de un bajo nivel de la base de Schiff descrita en la presente a la dieta de los animales, tanto del tipo rumiantes como no rumiantes, de manera tal que estos animales reciben el producto a través de un período de tiempo prolongado a un nivel de aproximadamente 0.04 miligramos por kilogramo a aproximadamente 10 miligramos por kilogramo del peso del cuerpo por día, especialmente a través de la porción predominante de su período de crecimiento activo, da por resultado una aceleración del régimen de crecimiento y una eficiencia de alimentación mejorada. Se incluyen en estas dos clases de animales las aves de corral (pollos, patos, pavos), ganado vacuno, ovejas, perros, gatos, cerdos, ratas, ratones, caballos, cabras, mulas, conejos, visón, etcétera. Los efectos benéficos en el régimen de crecimiento y la eficiencia de alimentación son superiores a aquellos que se obtienen normalmente con dietas nutritivas completas que contienen todas las sustancias nutritivas, vitaminas, minerales y otros factores que se sabe que se requieren para el crecimiento saludable máximo de dichos animales. Los animales de esta manera logran un tamaño adecuado para su venta en menor tiempo y con menor alimento.

Estas composiciones para alimentos se ha encontrado que son particularmente valiosas y notables en el caso de animales

423464

21



- 5 -

tales como aves de corral, ratas, cerdos, ganado porcino, corderos, ganado vacuno y semejantes. En algunos casos el grado de la respuesta puede variar con respecto al sexo de los animales. Los productos desde luego pueden administrarse en un componente del alimento o pueden incorporarse uniformemente a través de un alimento mezclado; alternativamente tal y como se mencionada en lo que antecede pueden administrarse en una cantidad equivalente por medio de la ración de agua del animal. Debe observarse que una variedad de componentes de alimentos se puede usar en alimentos nutritivamente equilibrados.

PREPARACION

Una solución de 14.0 gramos (0.886 moles) de 2-quinoxalin carboxaldehído (que se prepara mediante el método de Landquist y Silk, Diario de la Sociedad Química 1956, 2052), 100 mililitros de etanol y 14.0 gramos (0.156 moles) de metilcarbazato se calienta a temperatura de reflujo en un baño de vapor y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. El producto, el 3-(2-quinoxalinilmetilen)carbazato de metilo se cristaliza; rendimiento de 14.0 gramos (69 por ciento); temperatura de fusión de 242° a 244°.

EJEMPLO I

423464



- 6 -

A una solución de 3-(2-quinoxalinilmetilen)-carbazato de metilo (46 gramos, 0.20 moles) en ácido acético glacial (200 mililitros) se añade, por gotas, ácido peracético al 40 por ciento (76 gramos, 0.40 moles) con el régimen de adición de manera tal como para mantener la temperatura a menos de aproximadamente 50°C.

La mezcla de reacción se deja reposar durante 12 horas y luego se diluye con agua. El sólido que se precipita se recoge, se lava con agua y se seca para proporcionar el N¹, N⁴-dióxido de 3-(2-quinoxalinilmetilen)carbazato de metilo cristalino.

EJEMPLO II

A una solución de 3-(2-quinoxalinilmetilen)carbazato de metilo (46 gramos, 0.20 moles) en cloroformo (300 mililitros) se añade una solución de 85 por ciento de ácido m-cloroperbenzónico (82 gramos, 0.40 moles) en cloroformo (300 mililitros). La temperatura de reacción se mantiene a menos de 50°C. ajustando el régimen de adición y usando enfriamiento externo.

Después de agitarse durante 24 horas la mezcla se filtra y el sólido se forma en una suspensión espesa con un exceso de bicarbonato de sodio acuoso para remover el ácido m-cloroben-zónico. La suspensión espesa se filtra y el sólido se lava con agua y se seca para proporcionar el N¹, N⁴-dióxido de 3-(2-

423464



quinoxalinilmetilen)carbazato de metilo, como un sólido cristalino.

EJEMPLO III

5 Una mezcla de 3-(2-quinoxalinilmetilen)-carbaza-
to de metilo (23.0 gramos, 0.1 mol), ácido túngstico (2.5 gramos) y
30 mililitros de t-butanol se calienta a temperatura de 60° a 65°. Se
añade a través de un período de varios minutos una solución acuosa,
de peróxido de hidrógeno al 30 por ciento (30 mililitros). Después
10 de 2.5 horas la mezcla se enfría y luego se diluye con 200 mi-
lilitros de agua. El N¹,N⁴-dióxido de 3-(2-quinoxalinilmetilen)car-
bazato de metilo cristalino se filtra, se lava con agua y se seca.

EJEMPLO IV

15 A 46 ml de cloruro de metileno seco que contie-
nen 6,5 g de pentóxido de fósforo se añaden con agitación y enfria-
miento 10 ml de ácido peracético comercial al 40%. Después de 15 mi-
nutos se separan a través de una jeringa 35 ml. de solución transpa-
rente y se añaden lentamente a una suspensión de 2,3 g (0,1 mol) de
20 3-(2-quinoxalinilmetilen)carbazato de metilo en 10 ml de cloruro de
metileno. La mezcla de reacción resultante se calienta a 40°C duran-
te 23 horas y luego se enfría. La filtración da 1,25 g del producto,
3-(2-quinoxalinilmetilen)carbazato-1,4-dióxido de metilo en forma de
25 un sólido amarillo, punto de fusión: 240-242°C (con descomposición),

423464



5 m/c 262. Una muestra pequeña se purifica adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando un eluato de cloroformo-tetrahidrofurano, p. de f. 242-243°C. Los datos de espectrometría de masa, infrarroja y resonancia magnética nuclear son todos consistentes con el producto esperado.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 7 de Marzo de 1973, bajo el número 338.906, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15

20 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:

25 1ª.- Un procedimiento para la preparación de N¹, - N⁴-dióxido de 3-(2-quinoxalinilmetilén)carbazato de metilo, caracterizado por poner en contacto el 3-(2-quinoxalinilmetilén)carbazato

17-4-75

- 8 -

423464

13 MAR 1975



de metilo con por lo menos aproximadamente 2 equivalentes de un agente oxidante en un solvente inerte a la reacción a temperatura de aproximadamente 20°C. hasta 100°C. hasta que se complete prácticamente la reacción, seleccionándose el agente oxidante del grupo que consiste de ácido peracético, ácido perbenzónico, ácido m-cloroperbenzónico, ácido perftálico, ácido perfórmico, ácido trifluo-
5 peracético, y peróxido de hidrógeno.

2ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el agente oxi-
10 dante es ácido peracético y el solvente es ácido acético.

3ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el agente oxi-
dante es ácido m-clorobenzónico y el solvente es cloroformo.

4ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el agente oxi-
15 dante es peróxido de hidrógeno al 30 por ciento con ácido túngstico como un catalizador y el solvente t-butanol.

5ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N¹,N⁴-DIOXIDO DE 3-(2-QUINOXALINILMETILEN)CARBAZATO DE METILO.

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

25

17-4-75

- 9 -

423464

10
13 MAYO 1975
SERVICIO DE
977 418

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

5

Madrid, 13 MAYO 1975
P.A.
Ferreira de...
Por F. de...

17-4-75

- 10 -

ecv.
