



28107

ANULADO
PRIMERA
Y LA EXPOSICION
Y CERTIFICACION

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey
07065 ESTADOS UNIDOS.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COM-
PUESTO DE PIPERAZINILQUINOXALINAS.

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense
nº 379.022 del 13 de Julio de 1.973 y
nº 465.381 del 29 de abril de 1.974.

l.a.

**POOR
QUALITY**

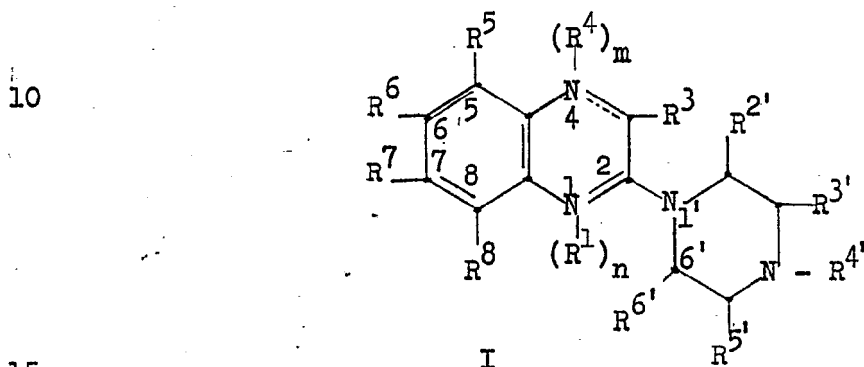


1 y métodos de tratamiento que consisten en administrar estos
compuestos y composiciones.

COMPENDIO DE LA INVENCION

5 Las piperazinilquinoxalinas de esta invención son
útiles como agentes antidepresores. También son útiles en
el control del apetito, del sueño y del dolor.

Los compuestos que constituyen el objeto de esta
invención se definen por la siguiente fórmula estructural:



donde la línea de puntos indica una insaturación 3,4,

R¹ es oxígeno,

R⁴ es oxígeno, hidrógeno, alquilo o aminoalquilo,

n y m son 0 ó 1,

20 R³ es hidrógeno, alquilo, alcoxicarbonilo, alcanilo,
arilo, arilo sustituido, alquiltio, ariltio, alcoxi,
amino, ceto, alquilamino, dialquilamino, hidroxil,
halógeno, carboxi, carbalcoxi (carbetoxi o carbome-
25 carbamoilo, N-alquilcarbamoilo o N,N-dialquil-
carbamoilo o alquilimino; o bien



1 R^4 y R^3 pueden estar unidos para formar, junto con los átomos de nitrógeno y carbono adyacentes del núcleo de quinoxalina, un anillo de 5 a 7 miembros,

5 R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son hidrógeno, alilo, haloalquilo, haloalquiltio, arilalquilo, cicloalquilo, arcoilo, carbalcoxi, alquilo, nitro, alcanilo, arilo, arilo sustituido, alquiltio, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, halógeno, carboxi, carbalcoxi (carbetoxi o carbometoxi), carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, ciano, N,N-dialquilcarbamoilo o dialquilsulfamoilo,

10 R^4' es hidrógeno, alquilo, alilo, haloalquilo, arilalquilo, cicloalquilo, alcanilo, arcoilo, carbalcoxi, alquilidenaminocarbonilo, carbalcoxialquilenditiocarbonilo, alquilditiocarbonilo, β -cianoetilo, ariloxicarbonilo o aralquiloxicarbonilo,

15 R^2' , R^3' , R^5' y R^6' son cada uno de ellos o ceto o dos grupos monovalentes seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, alcanilo, arilo, arilo sustituido, carboxi, carbalcoxi, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo o N,N-dialquil-

20

25



1

carbamoilo, o
R^{2'} y R^{3'} y/o R^{5'} y R^{6'} pueden estar unidos para formar un
sustituyente cicloalifático que comparte los áto-
mos de carbono 2',3'- y/o 5',6'- del anillo de
piperazina.

5

También están incluídas dentro de esta invención
las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, los és-
teres y las amidas derivados de I. Se prefieren las sales
de adición de ácido. Estas sales de adición de ácido de los
10 compuestos de piperazinilquinoxalina se forman mezclando
una solución del compuesto de piperazinilquinoxalina con
una solución de un ácido no tóxico y farmacéuticamente acep-
table, como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maléico,
ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartá-
rico, ácido carbónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,
15 ácido nítrico y similares.

15

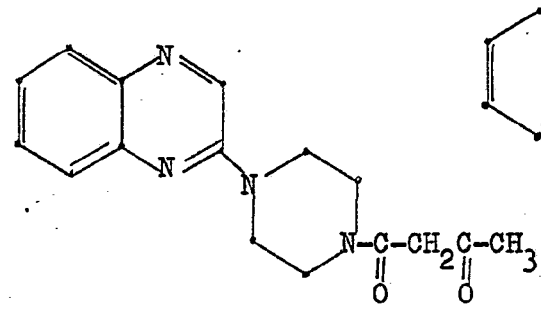
20

También están incluídas dentro de esta invención
las formas isoméricas y tautoméricas de los compuestos de-
finidos por la fórmula estructural anterior. Así, por ejem-
plo, la 2-(4'-acetoacetil-1'-piperazinil)-quinoxalina exis-
te en solución en dos formas tautoméricas, ilustrados a
continuación:

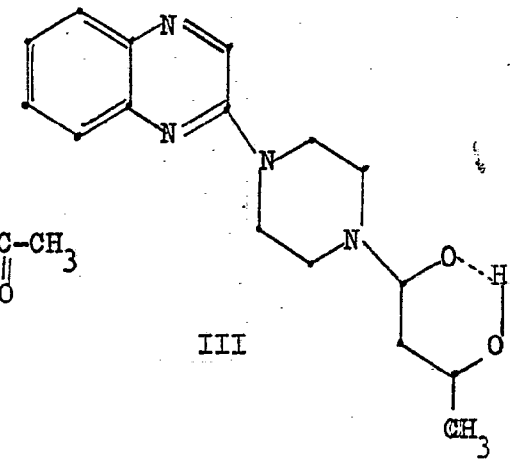
25



1



II



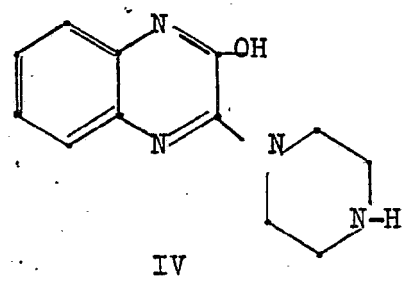
III

5

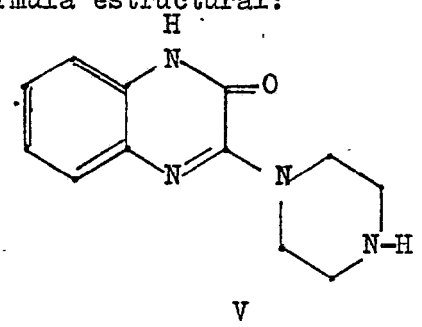
10

Análogamente, por ejemplo el compuesto 3-hidroxi-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina se encuentra fundamentalmente como el 3-ceto-4-(H)-tautómero, cuyas dos formas están ilustradas por la siguiente fórmula estructural:

15



IV



V

20

forma 3-hidroxi

forma 3-ceto-4-(H)

25

Un subgrupo de compuestos antidepresores representados por la fórmula estructural anterior I se caracteriza por una actividad similar a la de la serotonina en el sistema nervioso central. Estos compuestos se caracterizan porque R^6 es hidrógeno. Un miembro particular de este subgrupo, $R^3 =$ hidroxil (estructura IV o V), es excepcional-



1 mente notable por la prolongada duración de la actividad
serotonínica después de la administración al animal experi-
mental.

5 Un segundo subgrupo de compuestos antidepresores
representados por la fórmula I anterior se caracteriza por
su capacidad para bloquear la reabsorción de la serotonina
y por lo tanto potenciar la acción de la serotonina endó-
gena. Este grupo particular de piperazinilquinoxalinas in-
cluye los compuestos de Fórmula I donde R^6 es el definido
10 anteriormente a excepción de hidrógeno.

Los compuestos preferidos de esta invención son
compuestos de fórmula I donde
 R^3 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, dial-
quilamino, alcanilo o carboxilo,
15 R^5 es hidrógeno, halógeno, alcoxi, hidroxilo, dialquil-
sulfamilo, haloalquiltio, como trifluormetiltio y simi-
lares, haloalquilsulfinilo como trifluormetilsulfinilo
y similares, haloalquilsulfonilo como trifluormetil-
sulfonilo y similares, o haloalcoxi como trifluormeto-
20 xi y similares,
 R^6 es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxilo, alquilo, hidroxi-
lo, nitro, trifluorometilo, haloalquiltio como trifluor-
metiltio y similares, haloalquilsulfinilo como trifluor-
metilsulfinilo y similares, haloalquilsulfonilo como
25 trifluormetilsulfonilo y similares, o haloalcoxi como



1
5
10
15
20
25

trifluormetoxi y similares.
R⁷ es hidrógeno, halógeno, alcoxi, alquilo, hidroxilo, haloalquiltio, como trifluormetiltio y similares, haloalquilsulfinilo como trifluormetilsulfinilo y similares, haloalquilsulfonilo como trifluormetilsulfonilo y similares o haloalcoxi como trifluormetoxi y similares,
R⁸ es hidrógeno, halógeno, alcoxi, hidroxilo, dialquilsulfamilo, haloalquiltio como trifluormetiltio y similares, haloalquilsulfinilo como trifluormetilsulfinilo y similares, haloalquilsulfonilo como trifluormetilsulfonilo y similares o haloalcoxi como trifluormetoxi y similares,
R^{4'} es hidrógeno, bencilo, alilo, acetoacetilo, alcoxicarbonilo, alquildenaminoxicarbonilo, carboalcoxialquilen-ditiocarbonilo o alquilditiocarbonilo,
R^{3'} es hidrógeno, ceto y alquilo que puede estar unido con R^{2'} para formar un sustituyente cicloalifático que comparte los carbonos 2',3' del anillo de piperazina,
R^{2'} es hidrógeno, ceto y alquilo que puede estar unido a R^{3'} para formar un sustituyente cicloalifático que comparte los carbonos 2',3' del anillo de piperazina,
R^{6'} es hidrógeno, ceto y alquilo que puede estar unido a R^{5'} para formar un sustituyente cicloalifático que comparte los carbonos 5',6' del anillo de piperazina y
R^{5'} es hidrógeno, ceto y alquilo que puede estar unido con



1 $R^{6'}$ para formar un sustituyente cicloalifático que com-
parte los carbonos 5',6' del anillo de piperazina,
 R^4 es hidrógeno o alquilo y R^1 no existe.

5 De los sustituyentes antes citados que son alquilo
o que contienen radicales alquilo, constituyen una clase
preferida los que contienen de 1 a aproximadamente 5 átomos
de carbono en el grupo alquilo.

Especialmente preferidos son los compuestos en los
que:

10 R^3 es hidroxilo [o la forma ceto-4(H)] o hidrógeno,
 R^5 y R^8 son hidrógeno, halógeno (especialmente flúor, bromo
o cloro), hidroxilo, alcoxi inferior o dialquil(in-
ferior)sulfamilo,

15 R^6 es hidrógeno, halógeno (especialmente flúor, bromo
o cloro), ciano, nitro o trifluormetilo,

$R^{3'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno o ceto,

R^7 , $R^{2'}$ y $R^{6'}$ son hidrógeno y

$R^{4'}$ es hidrógeno o alquilidenaminocarbonilo de 2 a
6 átomos de carbono y n es 0.

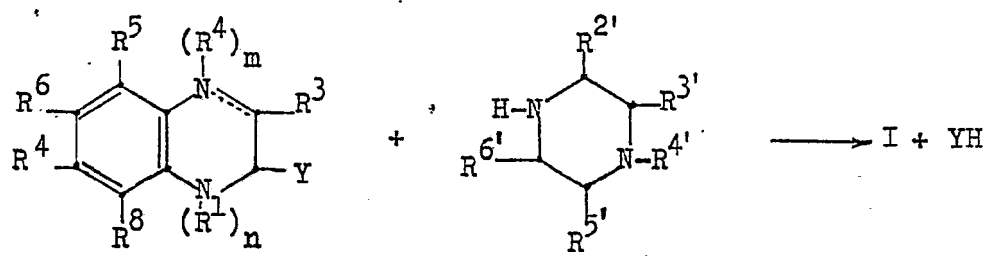
20 Otro aspecto de esta invención es el método de pro-
ducir un efecto antidepresor establecido por la capacidad
de los compuestos activos para producir una acción seroto-
nínica en los animales experimentales. La invención com-
prende la administración de los compuestos antidepresores
25 de fórmula I a los pacientes que sufren trastornos mentales



1 en los que la depresión es un importante componente del
 trastorno. La invención también comprende la administra-
 ción de los compuestos de la invención con objeto de con-
 5 trolar el dolor, el sueño o el apetito.

5 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de esta invención (I, supra) se pre-
 paran haciendo reaccionar, preferiblemente en una fase lí-
 quida, un compuesto de quinoxalina adecuadamente sustitui-
 do con un grupo reemplazable Y, como alquilsulfinilo, al-
 quilsulfonilo, halógeno, mercapto, trialquilamonio, tosil-
 10 oxi, mesiloxi, trialquilsililoxi como trimetilsililoxi, ami-
 no, alquilamino, dialquilamino, trialquilamonio, alcoxi o
 alquiltio y grupos similares en la posición 2 y un compues-
 to de piperazina adecuadamente sustituido. La siguiente
 15 ecuación ilustra este procedimiento preferido:



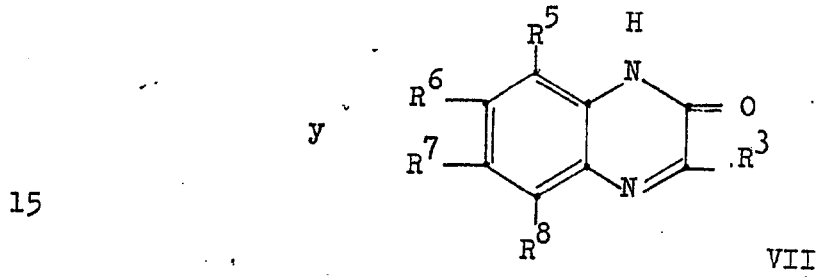
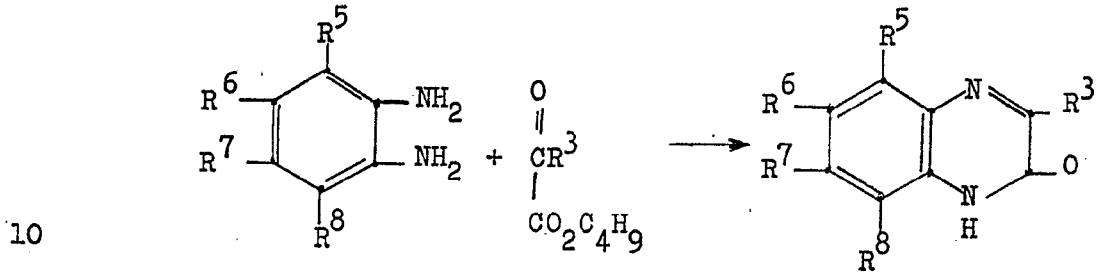
donde todos los sustituyentes son los definidos anterior-
 mente.

25 Muchos de los intermediarios de quinoxalina son
 conocidos y fácilmente asequibles. En todo caso, todas las
 quinoxalinas necesarias para la preparación de las 2-pipe-

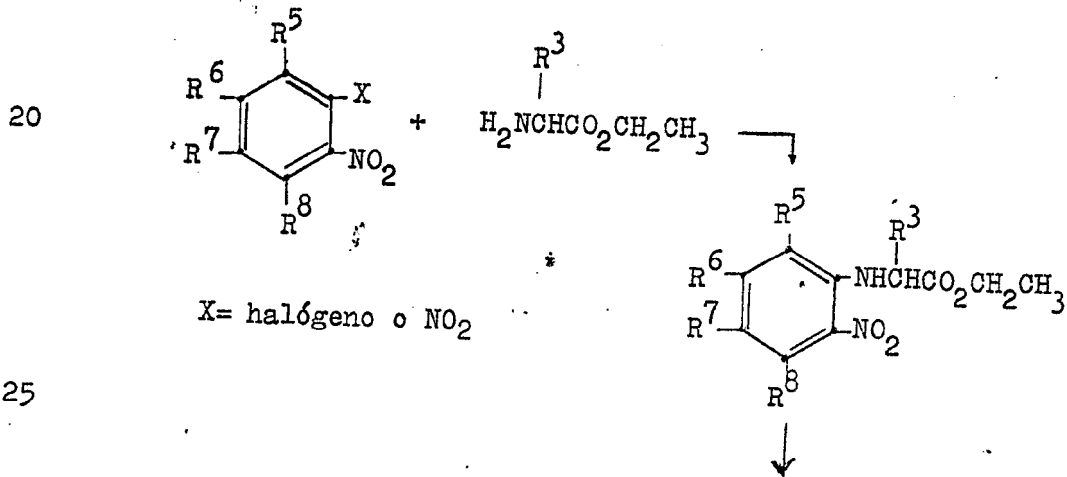


1 razinilquinoxalinas de esta invención pueden obtenerse, por
ejemplo, mediante uno o más de los siguientes esquemas gene
rales, donde todos los sustituyentes han sido anteriormente
definidos:

5 Esquema A

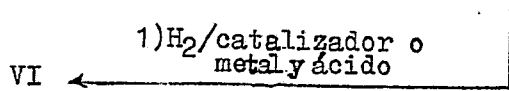


20 Esquema B

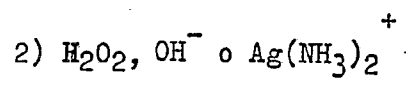




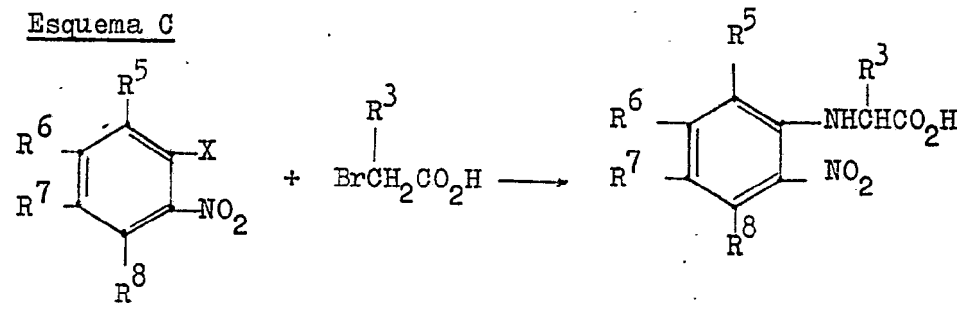
1



5



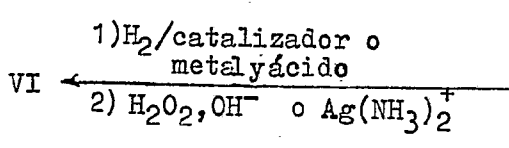
Esquema C



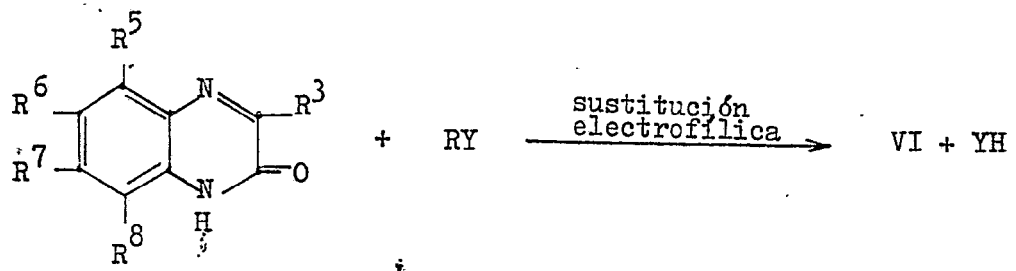
10

X = NH₂

15



Esquema D



20

R⁶ y/o R⁷ = H

25

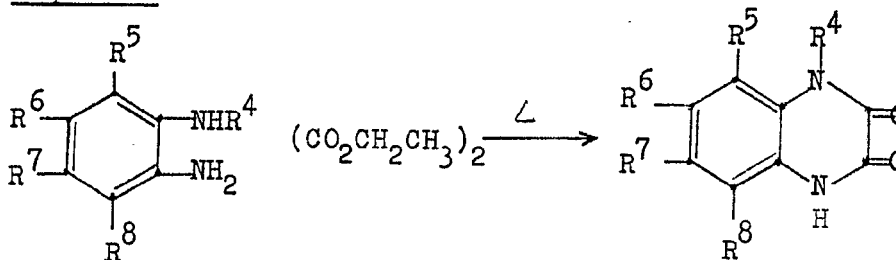
R = R⁶ ó R⁷



1

Esquema E:

5



10

Los isómeros VI y VII pueden separarse por cristalización fraccionada e identificarse sin ambigüedad por comparación con el correspondiente producto obtenido mediante los Esquemas B o C. Hay que observar que estos isómeros son, según la distribución de los sustituyentes del núcleo, útiles en la preparación de las piperazinilquinoxalinas de esta invención. Las quinoxalinas 2Y-sustituídas necesarias se preparan fácilmente por procedimientos conocidos a partir de las 2-cetoquinoxalinas (preparadas, por ejemplo, mediante el Esquema A-E); por ejemplo, se prepara la forma 2-halógeno tratando la forma 2-ceto con un agente halogenante. En los ejemplos que siguen, se presentan estos y otros esquemas para la preparación de las sustancias reaccionantes intermedias necesarias específica pero representativamente.

20

25

Los reactivos 2Y-quinoxalina y piperazina se mezclan con o sin un disolvente polar adicional y preferiblemente se calientan hasta que la reacción es prácticamente



1 completa. Después la mezcla de reacción se diluye con agua y el producto se extrae con un disolvente no miscible con agua.

5 El disolvente utilizado como medio de reacción es preferiblemente un disolvente polar como agua, mezclas de disolventes acuosas, disolventes oxigenados como alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, alcoholes butílicos, disolventes nitrogenados como N,N-dialquil(inferior)amidas como, por ejemplo, dimetilacetamida, dimetilformamida y mezclas de estos productos con agua. La reacción puede efectuarse convenientemente en ausencia de un disolvente adicional.

10 La mezcla de reacción se calienta a una temperatura comprendida entre 0 y 200°C o a la temperatura de reflujo del medio de reacción, durante un periodo de 15 minutos a 24 horas. Se prefiere un periodo de 1 a 5 horas a una temperatura de 100 a 150°C.

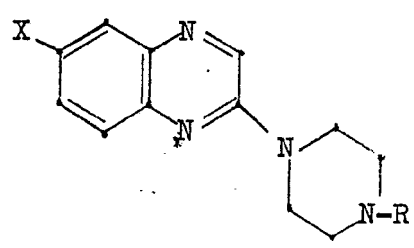
15 También está incluido dentro de los límites de esta invención el procedimiento de producción de los derivados N-sustituídos de la 2-(1'-piperazinil)-quinoxalina, es decir, las N-alquil (N-etil, N-metil, N-propil), las N-alquénil (N-alil, N-metilalil), las N-haloalquil (N-clorometil, N-trifluormetil), las N-aralquil (N-bencil, N-fenetil), las N-cicloalquil (N-ciclopentil, N-ciclohexil), las N-alcanoil (N-acetil, N-propionil, N-acetoacetil), las



1 N-aroil (N-benzoil, N-toluil), las N-carboalcoxi (N-carbo-
 metoxi, N-carboetoxi), las N-β-hidroxiálquil, N-álquiliden-
 aminoxicarbonil, N-carboalcoxiálquilenditiocarbonil y
 5 N-álquilditiocarbonil-piperazinilquinoxalinas. Estos deri-
 vados se forman de acuerdo con los procedimientos de nues-
 tra invención por reacción del compuesto elegido de 2-(1'-
 piperazinil)-quinoxalina de Fórmula I donde R^{4'} es hidró-
 geno con una sustancia reaccionante seleccionada entre és-
 10 teres, anhídridos, haluros de alquilo, haluros de aralqui-
 lo, haluros de acilo o haluros de alquenilo, en cuyo caso
 el hidrógeno del nitrógeno piperazinílico es sustituido por
 el sustituyente derivado de uno de los reactivos anterio-
 res.

15 Otros procedimientos para la preparación de las pi-
 perazinilquinoxalinas de esta invención, especialmente de
 la 3-ceto-(4H)-2-(1'-piperazinil)quinoxalina, 6-cloro,
 6-trifluormetil- y 6-ciano-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina son

20 1) Separación de los grupos R de bloqueo del nitrógeno

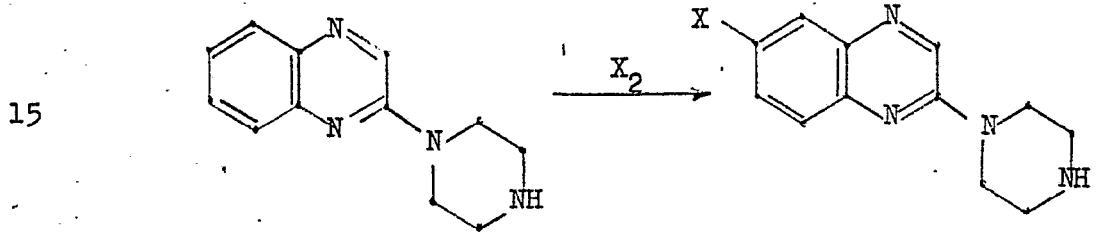


25



1 donde X es cloro, trifluormetilo o ciano y R es alquilo,
aralquilo como metilo, bencilo y similares, alcanilo como
acetilo, formilo y similares, aroilo como benzoilo, p-meto
5 xibenzoilo y similares o carboalcoxi como carbofenoxi y si-
milares. La separación se efectúa por hidrólisis en disol-
ventes polares en presencia de ácido o base o por hidrogenoli-
sis catalítica en un disolvente polar o no polar como agua,
alcoholes y similares, en presencia de catalizadores como
Pt, Pd, Ru y óxido de los mismos, entre unos 25°C y la tem-
10 peratura de reflujo. Este procedimiento también es adecua-
do para preparar el compuesto 3-ceto.

2) Halogenación



20 donde X es cloro, bromo o yodo. Cuando X es cloro, por ejem-
plo, el procedimiento se lleva a cabo haciendo pasar cloro
gaseoso a través de una solución de la piperazinilquinoxali-
lina en un disolvente como ácido acético glacial o simila-
res, y una temperatura comprendida entre 0 y 100°C apro-
ximadamente.

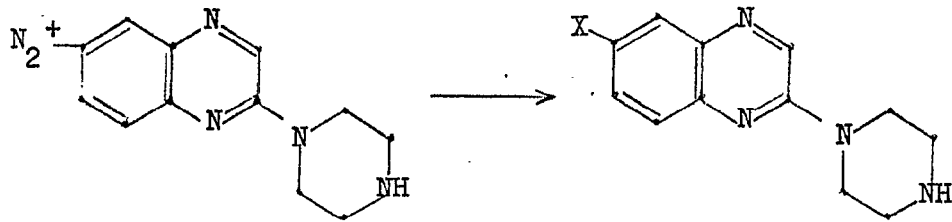
25



1

3) Sustitución del grupo diazonio

5



donde X es cloro, ciano o hidrógeno (el compuesto 3-ceto).

El ión diazonio se prepara a partir del correspondiente compuesto 6-amino por tratamiento con un exceso de ión ni-

10

trito en un disolvente polar ácido. El compuesto 3-ceto

(X = H) se prepara tratando el ión 3-ceto-6-diazonio (supra)

con un agente reductor tal como ácido hipofosforoso, formaldehído y similares, en un disolvente polar como agua,

alcoholes y similares, aproximadamente entre 0 y 100°C.

15

Los compuestos 6-ciano y 6-cloro (X = CN, Cl, respectivamente) se preparan tratando el ión 6-diazonio con, por

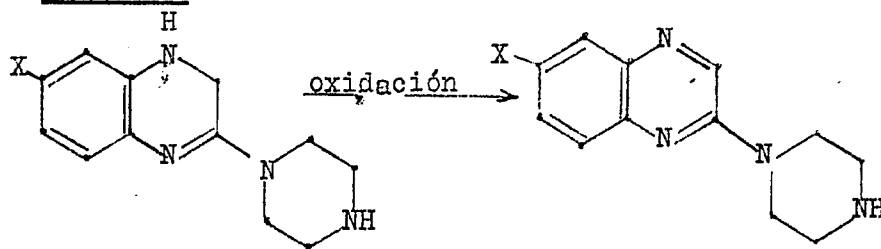
ejemplo, cloruro cuproso, cianuro cuproso y similares, en

un disolvente polar como agua, alcoholes y similares, entre 0 y 100°C aproximadamente.

20

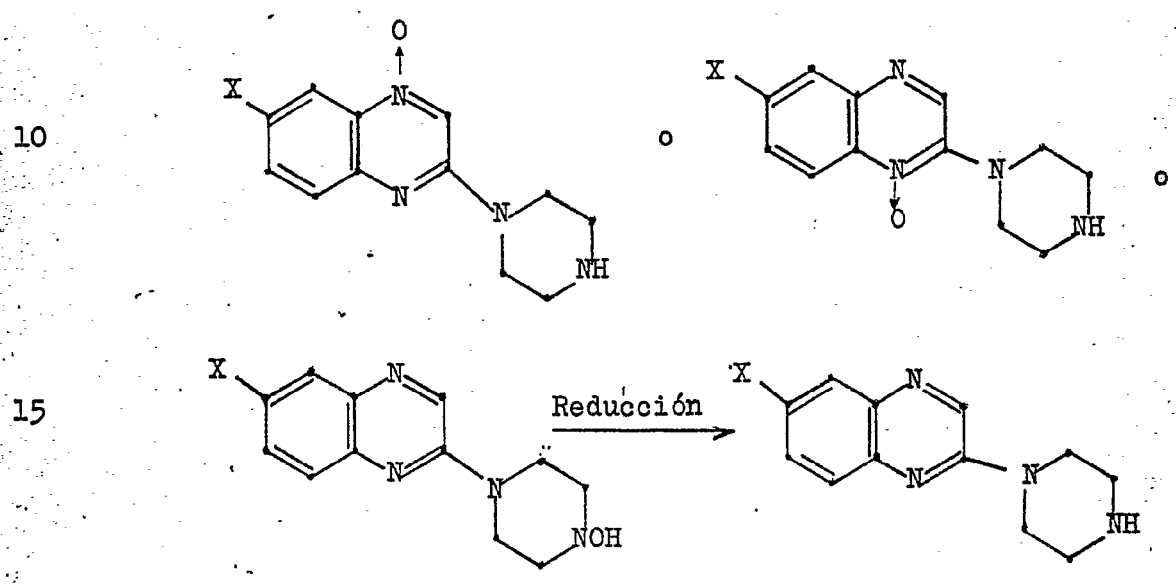
4) Oxidación

25





1 donde X es cloro, trifluormetilo o ciano. La oxidación se
efectúa mediante un oxidante como el cloruro férrico, en
presencia de H₂O₂; aire en presencia de un catalizador co-
mo platino y similares en un disolvente polar como agua,
5 alcohol inferior, tetrahidrofurano acuoso, etc., y a una
temperatura comprendida entre 0 y 100°C aproximadamente.
5) Reducción de los intermediarios 4'-N-hidroxi y N-óxido

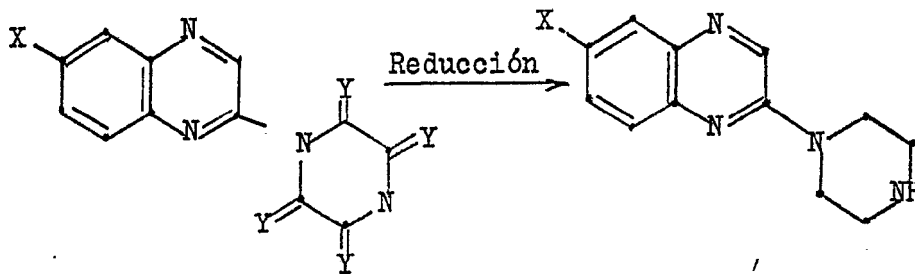


20 donde X es cloro, trifluormetilo o ciano; el procedimiento
también es adecuado para la preparación del compuesto
3-ceto. Los agentes reductores adecuados son estaño, cinc
y hierro en ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes; trife-
nilfosfina, arsenito sódico, sulfuro amónico, ditionito
25 sódico, oxalato ferroso-plomo granulado; o hidrogenación



1 catalítica sobre paladio en carbón, níquel Raney y simila-
res. Los disolventes adecuados son los disolventes polares
como agua, alcoholes inferiores y similares. La reducción
se lleva a cabo entre 0 y 150°C aproximadamente.

5 6) Reducción de amidas e imidas



10

donde X es cloro, trifluormetilo o ciano e Y es O o H₂.

15

Los agentes reductores adecuados son los hidruros metáli-
cos como el hidruro de litio y aluminio y similares; o por
reducción sobre catalizadores como sulfuro de molibdeno,
cobre-óxido de cromo, rutenio, óxido de platino y simila-
res. Los disolventes adecuados son los disolventes pola-
res como agua, alcoholes inferiores, glicinas, dioxano, etc.;
sin embargo, la reducción con hidruro se lleva a cabo en
disolventes apróticos como éter etílico, tetrahidrofurano
y similares. La temperatura de reacción es de 25 a 250°C
aproximadamente, a una presión de 1,0 a 300 atmósferas
aproximadamente.

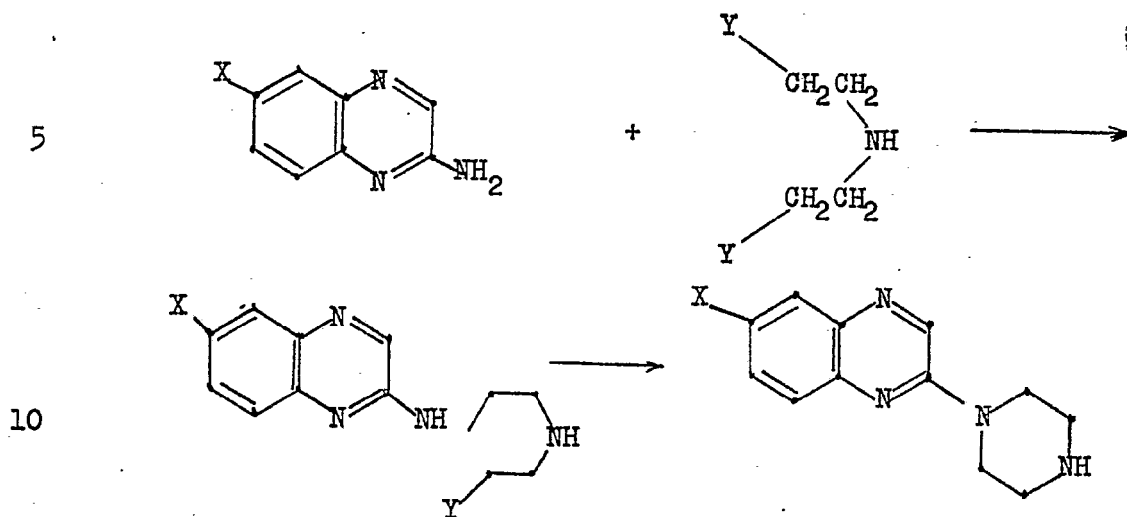
20

25



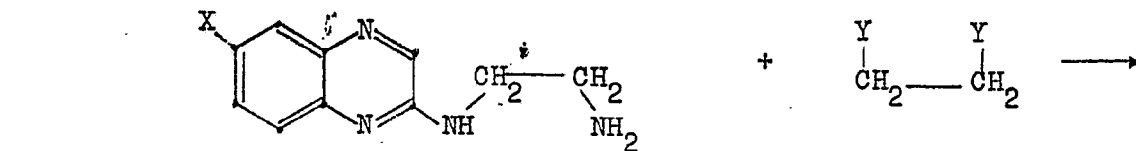
1 7) Formación del anillo de piperazina

A.



15 donde X e Y (incluidos especialmente los grupos Y como ha-
lógeno, tosiloxi, mesiloxi, hidroxilo, amino y trialquilamó-
nio) son los definidos anteriormente. En general, el proce-
so anterior se efectúa calentando las sustancias reaccionan-
tes entre unos 0 y unos 250°C, en un disolvente polar como
20 agua, dimetilformamida, alcoholes y similares, en presen-
cia de una base. El procedimiento también es adecuado para
la preparación de los compuestos 3-ceto.

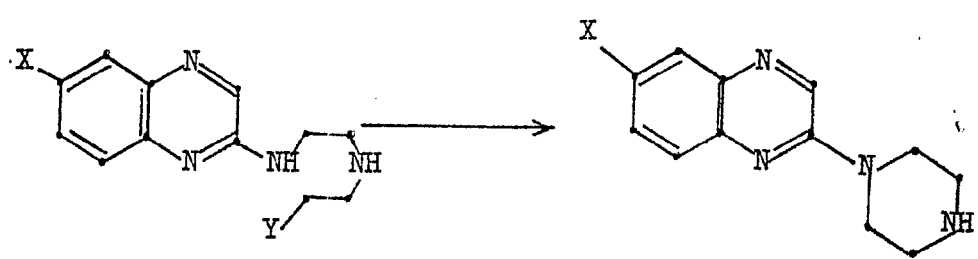
B.





1

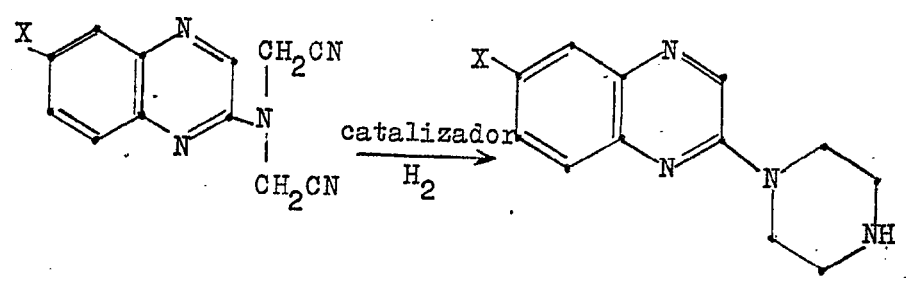
5



donde X, Y en las condiciones del procedimiento están descritos en 7) A, anteriormente. El procedimiento también es adecuado para la preparación del compuesto 3-ceto.

10

c.



15

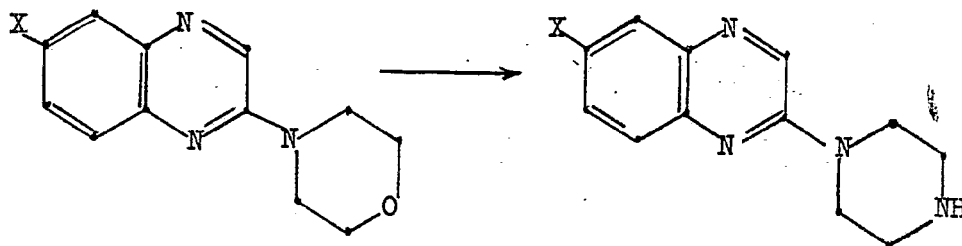
donde X es el definido anteriormente y los catalizadores adecuados son: níquel Raney, cobre-óxido de cromo, platino, paladio o hidruros metálicos como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente polar (o disolventes apróticos como éter etílico, tetrahidrofurano y similares cuando se emplea un hidruro como agente reductor) tal como un ácido acuoso, un alcohol, etc., a una temperatura comprendida aproximadamente entre 25 y 300°C y a una presión de 1,0 a 300 atmósferas aproximadamente.

25



1

D.



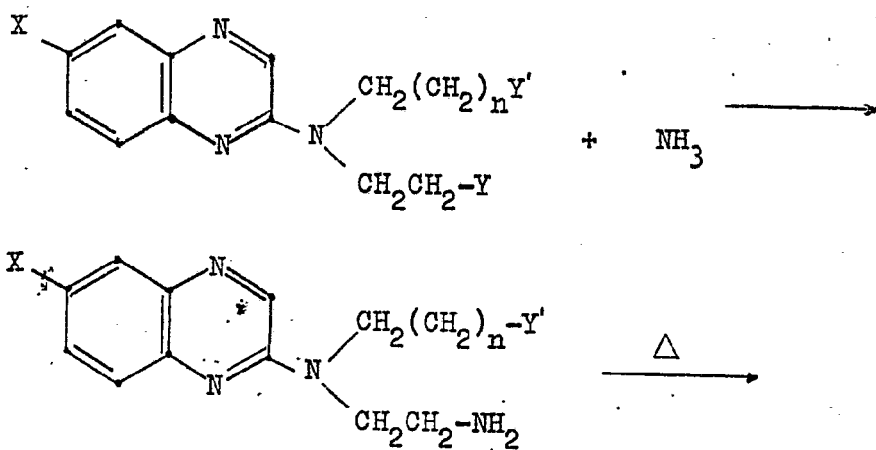
5

10

donde X es cloro, trifluormetilo o ciano y donde la reacción del proceso se lleva a cabo en presencia de $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{ZnCl}_2$, con o sin un medio disolvente, a una temperatura comprendida entre unos 100 y unos 300°C . Los disolventes adecuados son los hidrocarburos como aceite mineral, hidrocarburos aromáticos y disolventes aromáticos sustituidos como nitrobenzeno, clorobenceno y similares. Este procedimiento también es adecuado para la preparación de los compuestos 3-ceto.

15

E.

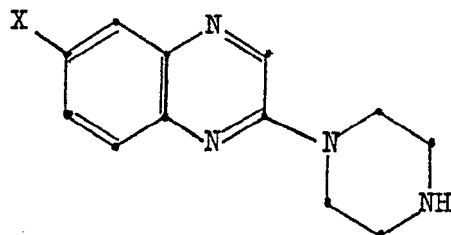


20

25



1



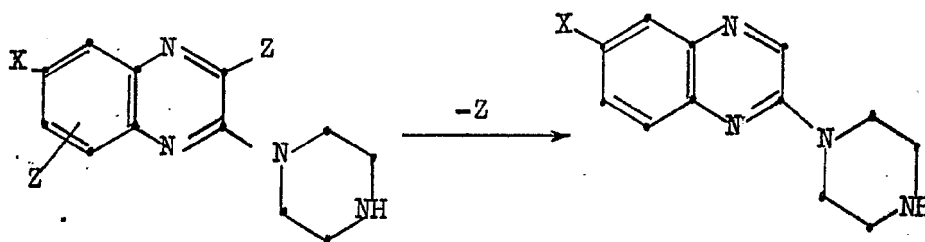
5

donde X es cloro, trifluormetilo o ciano; Y = Y' y es el definido anteriormente (n = 1); Y' es ciano (n = 0). Los disolventes adecuados son los disolventes polares como agua, dimetilformamida, alcoholes y similares a una temperatura de reacción de unos 0 a unos 250°C. Cuando n = 0, se prefiere la reducción catalítica de 7) C, supra. Este procedimiento también es adecuado para la preparación de los compuestos 3-ceto.

10

8) Separación de otros grupos

15



20

donde X es cloro, trifluormetilo o ciano y Z es -COOH, -COOR, -SR, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{SR} \\ \downarrow \\ \text{O} \end{array}$ o halógeno (R es hidrógeno, alquilo, ari-

25

lo, aralquilo y similares). La separación se efectúa por hidrólisis en presencia de un ácido o una base en un di-



1974

1 solvente polar como agua, alcoholes inferiores, gomas y
 similares, a una temperatura comprendida aproximadamente
 entre 0 y unos 150°C y/o por pirólisis, sin disolvente o
 con disolventes como hidrocarburos tales como tetralina,
5 hidrocarburos aromáticos y disolventes aromáticos susti-
 tuídos como clorobenceno, nitrobenceno y similares, a una
 temperatura de unos 100 a unos 300°C.

 Además, dentro de los límites de esta invención
 se incluye un método de tratamiento de la depresión en
10 pacientes que sufren de trastornos mentales en los que in
 terviene la depresión, cuyo método consiste en administrar
 una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos
 y composiciones de esta invención. Típicamente, la dosis
 oscila aproximadamente entre 0,1 y 500 mg/día y preferi-
15 blemente de 0,1 a unos 100 mg de las piperazinilquinoxali-
 nas de esta invención (I, supra).

 También está incluido dentro de esta invención un
 método para controlar el apetito o el dolor en los pacien-
20 tes, que consiste en administrar una cantidad efectiva,
 preferiblemente de 0,1 a 500 mg/día, dividida en dosis uni-
 tarias iguales de 0,1 a 100 mg/dosis, de las piperazinil-
 quinoxalinas de esta invención (I, supra).

 Los compuestos de la invención también son útiles
25 para influir en los esquemas de sueño en el hombre, a do-
 sis similares.



1 También están incluidas dentro de esta invención
las composiciones farmacéuticas que comprenden estas piperazini-
quinoxalinas. Preferiblemente estas composiciones
se encuentran en formas de dosis unitarias como tabletas,
5 píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspen-
siones parenterales estériles y similares. Para preparar
las composiciones sólidas, como tabletas, el ingrediente
activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico,
es decir, los ingredientes convencionales para tabletas co-
10 mo almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco,
ácido esteárico, estearato magnésico, fosfato dicálcico,
gomas y otros diluyentes farmacéuticos, v.g. agua, para
formar una composición preformulada sólida que contiene
una mezcla homogénea de una piperaziniquinoxalina de es-
15 ta invención (Fórmula I, supra) o una sal de adición de
ácido, no tóxica y farmacéuticamente aceptable, de la mis-
ma. Cuando nos referimos a estas composiciones preformu-
ladas como composiciones homogéneas, queremos decir que el
ingrediente activo, es decir la piperaziniquinoxalina sus-
20 tituída o una de sus sales, está dispersado uniformemente
en el seno de la composición de manera que esta última pue-
de ser fácilmente subdividida en dosis unitarias igualmen-
te efectivas tales como tabletas, píldoras, cápsulas y si-
25 milares. Esta composición preformulada sólida se subdivide
entonces en dosis unitarias del tipo antes descrito que



1 contienen de 0,1 a 100 mg del compuesto de piperazinilqui-
noaxalina o de su sal por dosis unitaria.

5 Las tabletas o píldoras de la nueva composición
pueden ser recubiertas o formuladas de alguna otra manera
para conseguir una forma de dosificación que proporcione
la ventaja de una acción prolongada del compuesto de piperazinilquinoxalina o de sus sales. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosis interna y una dosis externa, encontrándose esta última en forma de envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que sea liberado con retraso. Pueden utilizarse diversos materiales para estas
10 capas o revestimientos entéricos, entre los que se encuentran diversos ácidos poliméricos o mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, goma laca y alcohol cetílico, acetato de celulosa y similares.

15 Las formas líquidas a las que las nuevas composi-
20 ciones de esta invención pueden ser incorporadas para su administración son las soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuet y similares, así como elixires y vehículos



1 farmacéuticos similares.

Los preparados de los compuestos de piperazinil-
quinoxalina y una sal farmacéuticamente aceptable normal-
mente se administran por vía oral, parenteral o rectal. Por
5 vía oral, pueden ser administrados en forma de tabletas,
cápsulas, suspensiones o jarabes, siendo la dosis preferi-
da un comprimido que contiene de 1 a 100 mg del ingredien-
te activo. Las cantidades óptimas de la piperazinilquino-
xalina o de su sal equivalente dependen del compuesto par-
10 ticular o sal empleados y del tipo particular de estado cli-
nico tratado; se emplean dosis orales del preparado prefe-
rido comprendidas entre 0,5 y 500 mg/día, especialmente en-
tre 0,5 y 100 mg/día. Para administración intravenosa, las
dosis utilizadas son de 0,1 a 100 mg/día y preferiblemente
15 de 0,1 a 20 mg/día de la piperazinilquinoxalina selecciona-
da o de la sal equivalente. Dentro de estos intervalos ci-
tados, naturalmente la dosis debe ser ajustada de acuerdo
con las necesidades del paciente, teniendo en cuenta el es-
tado clínico particular y otros factores que incluyen su
20 estado de salud general, peso y edad del paciente. Final-
mente, estas consideraciones quedan a discreción del te-
rapeuta. Las dosis diarias se expresan como mg del com-
puesto de piperazinilquinoxalina particular por paciente y
por día, suponiendo un peso del paciente de unos 45 a 90 kg.

25 Los siguientes ejemplos ilustran representativamen-



1 te, pero no limitan, los aspectos de producto, procedimiento,
to, método de tratamiento y composiciones de esta invención.

EJEMPLO 1

Preparación de 3-ceto(4H)-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina

5 Se calientan un mol de 2,3-dimetoxiquinoxalina y
4,0 moles de piperazina anhidra, agitando bajo nitrógeno, a
una temperatura del baño de 130°C hasta que la mezcla se
funde y después a una temperatura del baño de 160°C hasta
que destilan 2,0 moles de metanol. La mezcla se enfría y
10 se diluye con 1,0 litros de agua de hielo y 1,0 litros de
benceno. La mezcla se agita varias horas mientras se ca-
lienta a 25°C, se separan las capas y la capa acuosa se
extrae con benceno. Los extractos bencénicos combinados se
lavan con agua y la capa acuosa saturada se extrae con ben-
15 ceno. Los extractos bencénicos combinados se lavan con
agua y con solución acuosa saturada de cloruro sódico y
se secan sobre sulfato sódico. Por evaporación de la solu-
ción bencénica filtrada hasta el punto de turbidez y en-
friando se obtiene el producto crudo, que se purifica por
20 cristalización repetida en benceno para dar agujas inco-
loras de 3-ceto-(4H)-2-(1'-piperazinil)quinoxalina, p.f.
183,5-184,5°C.

EJEMPLO 1a

6-Ciano-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina

25 Se combinan 4,48 g (0,020 moles) de 2,3-dicloro-6-



1 cianoquinoxalina, 2,28 g (0,020 moles) de N-formilpiperazina y 4,29 g (0,020 moles) de bis-1,8-(dimetilamino)naftaleno en 50 ml de acetonitrilo seco a 0°C. La mezcla se agita durante 6 horas a 0°C y durante 16 horas a 25°C. La suspensión se apaga en 100 ml de agua de hielo conteniendo 5,0 ml de ácido clorhídrico concentrado y el sólido amarillo se recoge y se lava con agua para dar, después de recristalizar en acetonitrilo, 3,20 g de 2-(4'-formil-1'-piperazinil)-3-cloro-6-cianoquinoxalina (p.f. 202-204°C). Se hidrogenan 2,72 g de este intermediario, a la presión atmosférica, en 25,0 ml de acetato de etilo, en presencia de 1,39 ml de trietilamina y 0,50 g de catalizador de paladio al 10 % en carbón, durante 10 horas. La mezcla de hidrogenación resultante se trata con 2,0 ml de ácido clorhídrico concentrado; el acetato de etilo se evapora en el baño de vapor, el residuo se calienta con 15,0 ml de agua a 90°C durante 1,0 horas y se filtra la mezcla. El filtrado se alcaliniza con amoníaco acuoso concentrado, se extrae con cloroformo y el cloroformo se seca sobre sulfato sódico, se filtra y concentra. La 6-ciano-2-(1'-piperazinil)quinoxalina resultante se convierte en su sal hidrocioruro, que funde a 323-325°C por el procedimiento del Ejemplo 2.

5

10

15

20

25



1

EJEMPLO 2

Preparación de 2-(1'-piperazinil)-quinoxalina, 6-cloro-2-
(1'-piperazinil)-quinoxalina, 6-ciano-2-(1'-piperazinil)-
quinoxalina y 6-trifluormetil-2-(1'-piperazinil)-quinox-
alina

5

10

Se mezclan 1,0 moles de 2-cloroquinoxalina, 2,6-di-cloroquinoxalina, 2-cloro-6-cianoquinoxalina y 2-cloro-6-trifluormetilquinoxalina, respectivamente, y 2,0 moles de piperazina en 1,0 litros de 2-butanol y la mezcla se calienta a reflujo durante 6 horas bajo nitrógeno, seguido de separación del exceso de disolvente a vacío. El residuo se reparte entre 1,0 litros de Na_2CO_3 2N y 1,0 litros de CHCl_3 . La capa acuosa se extrae de nuevo con 500 ml de CHCl_3 y los extractos combinados en CHCl_3 se secan sobre carbonato potásico, se filtran y concentran a vacío para dar 2-(1'-piperazinil)-quinoxalina, 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina, 6-ciano-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina y 6-trifluormetil-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina, respectivamente.

15

20

Las sales fumarato y cloruro de hidrógeno de los compuestos así preparados se obtienen respectivamente por adición gota a gota de una solución etanólica saturada del ácido respectivo a una solución etanólica saturada de la piperazinil-quinoxalina respectiva; la sal respectiva precipitada se recoge, se recristaliza en etanol y se seca.

25



1

EJEMPLO 3

5

10

Siguiendo esencialmente el procedimiento del Ejemplo 2, se preparan las piperazinil-quinoxalinas representativas de esta invención de la siguiente lista de la Tabla I. En esta tabla, la primera columna contiene la piperazinil-quinoxalina producida particular; la segunda columna identifica las sustancias reaccionantes de partida esenciales; la tercera columna contiene notas o datos característicos tales como el punto de fusión, las sales específicas y las excepciones específicas del procedimiento general del Ejemplo 2. En la tabla, P simboliza piperazina o piperazinilo y Q simboliza quinoxalina.

TABLA I

15

20

25

<u>Producto</u>	<u>Reactivos</u>	<u>Observaciones</u>
3-cloro-2-(1'-P)-Q	P y 2,3-dicloro-Q	sal HCl, p.f. 246-247°C
3-cloro-2-(4'-metil-1'-P)-Q	1-metil-P y 2,3-dicloro-Q	sal HCl, p.f. 260-261°C (desc.)
2-(4'-metil-1'-P)-Q	N-metil-P y 2-cloro-Q	sal 2HCl, p.f. 254-256°C (desc.)
7-metoxi-2-(1'-P)-Q	P y 2-cloro-7-metoxi-Q	sal 2HCl, p.f. 258-259°C (desc.)
7-nitro-2-(1'-P)-Q	P y 7-nitro-2-cloro-Q	sal HCl, p.f. 305-306°C
3-cloro-7-trifluorometil-2-(1'-P)-Q	P y 2,3-dicloro-7-trifluorometil-Q	sal HCl, p.f. 274-275°C
3,6,7-trimetil-2-(1'-P)-Q	P y 2-cloro-3,6,7-trimetil-Q	p.f. 252-253°C



1

TABLA I (continuación)

	Producto	Reactivos	Observaciones
	2-(3'-carboxil-1'-P)-Q	Acido P-2-carboxílico y 2-cloro-Q	sal 2/9 acetato, p.f. 241-243°C
5	2-(3'-ceto-1'-P)-Q	2-ceto-P y 2-cloro-Q	sal HCl.H ₂ O, p.f. 223-225°C
	6-nitro-2-(1'-P)-Q	P y 2-cloro-6-nitro-Q	sal HCl, p.f. 335-336°C (desc.)
	3-fenil-2-(1'-P)-Q	P y 2-cloro-3-fenil-Q	
	3-étoxicarbonil-2-(1'-P)-Q	P y 2-cloro-3-étoxicarbonil-Q	
10	6-bromo-2-(1'-P)-Q	P y 6-bromo-2-cloro-Q	
	6-cloro-3-feniltio-2-(1'-P)-Q	P y 2,6-dicloro-3-feniltio-Q	sal HCl, p.f. 276-277°C
	6-trifluorometil-3-feniltio-2-(1'-P)-Q	P y 2-cloro-3-feniltio-6-trifluorometil-Q	sal HCl, p.f. 262-263°C
15	6-metilsulfonil-3-cloro-2-(1'-P)-Q	P y 2,3-dicloro-6-metilsulfonil-Q	sal HCl, p.f. 315-316°C
	6-metilsulfonil-2-(1'-P)-Q	P y 6-metilsulfonil-2-cloro-Q	sal fumarato, p.f. 205-206°C
	6,7-dicloro-2-(1'-P)-Q	P y 2,6,7-tricloro-Q	sal HCl, p.f. 347°C
	6-metil-2-(1'-P)-Q	P y 2-cloro-6-metil-Q	sal fumarato, p.f. 198-200°C; sal HCl, p.f. 280-283°C
20	6-sulfamoil-3-cloro-2-(4'-metil-1'-P)-Q	N-metil-P y 2,3-dicloro-6-sulfamoil-Q	p.f. 202,5-204°C
	6-(N-2-hidroxietyl carbamoil)-3-cloro-(4'-β-hidroxietyl-1'-P)-Q	N-(2-hidroxietyl)-P y 2,3-dicloro-6-(N-2-hidroxietylcarbamoil)-Q	sal HCl, p.f. 230-240,5°C
25			



1

TABLA I (continuación)

	<u>Producto</u>	<u>Reactivos</u>	<u>Observaciones</u>
	3-acetil-2-(1'-P)-Q	P y 3-acetil-2-cloro-Q	
5	5-nitro-2-(1'-P)-Q	P y 2-cloro-5-nitro-Q	sal HCl, p.f. 309°C, desc.
	6-bromo-2-(1'-P)-Q	P y 2-cloro-6-bromo-Q	sal HCl, p.f. 312-314°C, desc.
	2-(1'-P)-Q-4-óxido	P y 2-cloro-Q-4-óxido	sal HCl, p.f. 242-243°C
	2-(1'-P)-Q-1-óxido	P y 2-cloro-Q-1-óxido	HCl.H ₂ O, p.f. 264-266°C
10	7-cloro-5-nitro-2-(1'-P)-Q	P y 5-nitro-2,7-dicloro-Q	sal HCl, p.f. 294-296°C
	6-hidroxi-2-(1'-P)-Q	P y 6-hidroxi-2-cloro-Q	sal acetato, p.f. 185-187°C
	5-cloro-2-(1'-P)-Q	P y 2,5-dicloro-Q	sal HCl, p.f. 323-325°C (desc.)
15	6-cloro-2-(4'-metil-1'-P)-Q	N-metil-P y 2,6-dicloro-Q	sal HCl, p.f. 292-293°C, desc.
	2-(1'-P)-3-ceto-(4H)-4-metil-Q	P y 2-cloro-3-ceto-(4H)-4-metil-Q	p.f. 80-82°C
	3-(2'-hidroxietil-amino)-2-(1'-P)-Q	P y 3-(2'-hidroxietil-amino)-2-cloro-Q	sal 2HCl.H ₂ O, p.f. 274-276°C
20	4-(1'-P)-1,2-dihidroimidazo [1,2a]-Q	P y 4-cloro-1,2-dihidroimidazo-[1,2a]-Q	sal 2HCl, p.f. 320-321°C
	3-amino-2-(1'-P)-Q	P y 3-amino-2-cloro-Q	sal 2HCl, p.f. 296-298°C desc.
	2-(1'-P)-5-flúor-Q	P y 2-cloro-5-flúor-Q	fumarato hidrógeno, p.f. 209,5-210,5°C, desc.
25	8-flúor-2-(1'-P)-Q	P y 2-cloro-8-flúor-Q	sal fumarato, p.f. 215-218°C, desc.



1

TABLA I (continuación)

Producto	Reactivos	Observaciones
6-metoxi-2-(1'-P)-Q	P y 2-cloro-6-metoxi-Q	sal HCl, p.f. 300-301°C, desc.
6-cloro-2-(1'-P)-Q	P y 2,6-dicloro-Q	sal HCl, p.f. 320-321°C, desc.
6-cloro-3-etoxi-2-(1'-P)-Q	P y 2,6-dicloro-3-etoxi-Q	sal fumarato, p.f. 187-188°C
6-trifluormetil-2-(1'-P)-Q	P y 2-cloro-6-trifluormetil-Q	sal fumarato, p.f. 220-221°C
2-(4'-acetoacetyl-1'-P)-Q	2-(1'-P)-Q y dicetona en acetato de etilo	p.f. 133,5-134,5°C
2-(4'-metoxicarbonil-1'-P)-Q	2-(1'-P)-Q y carbonato de p-nitrofenilmetilo en acetato de etilo	p.f. 109-110°C
2-(4'-acetil-1'-P)-Q	2-(1'-P)-Q y anhídrido acético (exceso)	p.f. 148,5-150°C
6-cloro-2-(4'-acetil-1'-P)-Q	6-cloro-2-(1'-P)-Q y anhídrido acético (exceso)	p.f. 170-172°C
6-cloro-2-(4'-isopropilidenaminocarbonil-1'-P)-Q	6-cloro-2-(1'-P)-Q y cloruro de isopropilidenaminocarbonilo	p.f. 173-173,5°C
6-cloro-2-(4'-benciloxicarbonil-1'-P)-Q	6-cloro-2-(1'-P)-Q y cloruro de benciloxicarbonilo.	p.f. 124,5-125,5°C
6-cloro-2-(4'-carbetoximetilditiocarbonil-1'-P)-Q	6-cloro-2-(1'-P)-Q y cloruro de carbetoximetilditiocarbonilo	p.f. 121°C, desc.
6-cloro-2-(4'-succinimidometoxicarbonil-1'-P)-Q	6-cloro-2-(1'-P)-Q y cloruro de succinimidometoxicarbonilo	p.f. 168,5-169,5°C

5

10

15

20

25

9 JUL 1952

1

TABLA I (continuación)

<u>Producto</u>	<u>Reactivos</u>	<u>Observaciones</u>
6-amino-2-(1'-P)-Q	6-nitro-2-(1'-P)-Q	Reducción conseguida por hidrogenación en presencia de catalizador de paladio al 10 % en carbón.
5 6-cloro-2-(4'-alil-1'-P)-Q	6-cloro-2-(1'-P)-Q y cloruro de alilo en acetonitrilo a reflujo	sal HCl.H ₂ O, p.f. 237-239°C
10 6-cloro-2-(4'-trans-gamma-cloroalil-1'-P)-Q	6-cloro-2-(1'-P)-Q y cloruro de trans-gamma-cloroalilo en acetonitrilo a reflujo	sal HCl, p.f. 234-235°C
2-(4'-metil-1'-P)-3-ceto-(4H)-Q	2-(1'-P)-3-ceto(4H)-Q y yoduro de metilo en acetonitrilo a reflujo	sal acetato, p.f. 185-187°C.

15

Los siguientes ejemplos ilustran representativamente la preparación de las sustancias reaccionantes necesarias utilizadas en los Ejemplos 1 a 3 y en la Tabla I.

EJEMPLO 4

20

Preparación de 5- y 8-fluor-2-ceto-(1H)-quinoxalina

Una solución de 0,040 moles de 3-flúor-o-fenilendiamina se trata con 6,5 g (0,050 moles) de glioxalato de n-butilo y 25 ml de agua y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas bajo nitrógeno. Se enfría la mezcla y se filtra para dar 7 g de producto crudo.

25

El producto crudo se calienta con 4,77 g de car-



1 bonato sódico en 50 ml de agua. La mezcla oscura se filtra
a través de una capa de tierra de diatomeas. El filtrado
resultante se calienta a 80°C con 2,58 ml de ácido acético
5 glacial y se filtra de nuevo para obtener del filtrado el
isómero 5-flúor crudo que se purifica mediante dos recris-
talizaciones en tetrahidrofurano a ebullición para dar
unas placas de color pardo de 5-flúor-2-ceto-(1H)-quinox-
alina, p.f. 289,5-291°C.

10 Las aguas madres del isómero 5-flúor se ajustan a
pH 6 con HCl concentrado para dar 8-flúor-2-ceto-(1H)-qui-
noxalina, p.f. 255-256°C, después de dos recristalizaciones
en isopropanol a ebullición.

15 Cuando en el Ejemplo 4 la 3-flúor-o-fenilendiamina
se sustituye por una cantidad equivalente de 4-trifluorme-
til-o-fenilendiamina, 4,5-dicloro-o-fenilendiamina, 3-cloro-
o-fenilendiamina, 3-nitro-o-fenilendiamina y 3-nitro-5-
cloro-o-fenilendiamina, respectivamente, se obtienen 6- y
7-trifluorometil-2-ceto-(1H)-quinoxalina (la primera funde
a 118-120°C), 6,7-dicloro-2-ceto-(1H)-quinoxalina, 5- y 8-
20 cloro-2-ceto-(1H)-quinoxalina (la primera funde a 313-
315°C), 5- y 8-nitro-2-ceto-(1H)-quinoxalina (la primera
se descompone sin fundir) y 7-cloro-5-nitro-2-(y 3)-ceto-
(1H y 4H)-quinoxalina (la primera funde a 175-178°C), res-
25 pectivamente.



1

EJEMPLO 5

Preparación de 8-flúor-2-ceto-(1H)-quinoxalina

5 Se añaden 7,0 g (0,044 moles) de 2,6-difluornitro-
benceno a una solución de éster etílico de glicina base re-
cién preparado (obtenido disolviendo 15 g, 0,11 moles, del
hidrocloruro en NaOH acuoso 0,1 M y extrayendo con benceno
a 0°) en 150 ml de benceno seco. La mezcla resultante se
calienta a reflujo durante 20 horas bajo nitrógeno, se en-
fría a 20°C y se lava tres veces con 50 ml cada vez de agua.
10 La capa bencénica se concentra a vacío y el residuo se re-
cristaliza en cloruro de n-butilo para dar 2,30 g del éster
etílico del ácido 3-flúor-2-nitroanilino acético, p.f. 61-
63°C.

15 A una solución suavemente agitada de 2,02 g (0,00835
moles) de éster etílico de ácido 3-flúor-2-nitroanilino-
acético en 13 ml de etanol absoluto se añaden 4,0 g de
granalla de estaño seguido de 8,3 ml de ácido clorhídrico
12 M. La mezcla de reacción exotérmica se agita durante
40 minutos, se calienta durante 15 minutos a 90°C y la solu-
20 ción casi incolora resultante se filtra a través de lana
de vidrio. El filtrado se trata con H₂S hasta que se obser-
va una copiosa floculación de SnS y después la suspensión
oscura se calienta a 90°C y se filtra.

25 El filtrado enfriado se vuelve a filtrar de nuevo
para dar un sólido blanco que se trata con 19 ml de hidró-



1 xido sódico acuoso al 8,0 % en peso y 1,7 ml de peróxido
de hidrógeno al 30 %. La mezcla de reacción exotérmica re-
sultante se agita durante 10 minutos, se calienta 5 minutos
a 90°C y se filtra. Por acidulación del filtrado con ácido
5 acético glacial se obtiene 8-flúor-2-ceto-(1H)-quinoxalina
cruda que después de recristalizar en isopropanol funde a
208-210°C.

10 Siguiendo exactamente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 5, a excepción de que el 2,6-difluornitrobenceno
de dicho ejemplo se sustituye por una cantidad equivalente
de 2,3-, 2,5- y 2,4-difluornitrobenceno, respectivamente,
se obtiene 5-flúor-2-ceto-(1H)-quinoxalina, 7-flúor-2-ceto-
(1H)-quinoxalina y 6-flúor-2-ceto-(1H)-quinoxalina (p.f.
300-302°C), respectivamente; y análogamente, cuando el 2,6-
15 difluornitrobenceno se sustituyen respectivamente por 2-
flúor-4-hidroxinitrobenceno y 2-flúor-4-cianonitrobenceno,
se obtiene 6-hidroxi-2-ceto-(1H)-quinoxalina y 6-ciano-2-
ceto-(1H)-quinoxalina, respectivamente.

EJEMPLO 6

20 Preparación de 6-(metilsulfonil)-2-ceto-(1H)- quinoxalina

Se hacen reaccionar 12,11 g (0,050 moles) de éster
etílico de ácido 5-flúor-2-nitroanilinoacético (p.f. 116-
117°C), preparado como en el Ejemplo 5 cuando el 2,6-di-
fluornitrobenceno de dicho ejemplo se sustituye por una
25 cantidad equivalente de 2,4-difluornitrobenceno, con 100 ml



1 de una solución de metilmercapturo sódico (obtenida hacien-
do burbujear CH_3SH a través de 100 ml de etanol contienien-
do 1,2 g de sodio metálico) durante 1 hora a 25°C . El pro-
ducto precipitado se recristaliza en cloruro de n-butilo pa-
5 ra dar éster etílico de ácido 5-(metiltio)-2-nitroanilino-
acético, que funde a $79-81^\circ\text{C}$. Este producto (12,2 g, 0,0452
moles) se oxida con 15 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %
en 100 ml de ácido acético glacial a 60°C y la mezcla re-
sultante se vierte en 100 ml de agua de hielo para dar és-
10 ter etílico de ácido 5-(metilsulfonil)-2-nitroanilinoacético,
que funde después de recristalizado en benceno a $156-157^\circ\text{C}$.
Este último producto (10,8 g), se reduce con 3 equivalen-
tes de hidrógeno a 25 psig ($1,7 \text{ kg/cm}^2$) en presencia de pa-
ladio sobre carbón en etanol absoluto. Se filtra la mezcla
15 resultante y el filtrado se concentra a vacío hasta formar
un residuo que se calienta a reflujo durante 1 hora con una
solución de 12,3 g de nitrato de plata en 100 ml de amoniaco
acuoso 0,5 M. Se filtra la mezcla resultante; el filtrado
se acidula con ácido acético glacial y el precipitado se
20 reprecipita en amoniaco acuoso concentrado 6 M por adición
de ácido acético glacial para dar 6-metilsulfonil-2-ceto-
(1H)-quinoxalina, p.f. $347-350^\circ\text{C}$.

EJEMPLO 7

Preparación de 7-metoxi-2-ceto-(1H)-quinoxalina

25 En un matraz se calientan a 130°C , 84 g (0,50 moles)



1 de 2-nitro-4-metoxianilina y 25 ml de xileno. La mezcla fun-
dida y magnéticamente agitada se trata con 34,8 g (0,25 mo-
les) de ácido bromoacético sólido, poco a poco, a una tem-
peratura de reacción de 130°C, durante 2 horas. La mezcla es-
5 pesa se calienta durante 0,5 horas más, se enfría a 0°C, se
trata con 80 ml de solución acuosa de amoníaco al 20 % en
peso y se filtra la solución resultante. El filtrado se aci-
dula con ácido clorhídrico concentrado para precipitar áci-
do 4-metoxi-2-nitroanilinoacético crudo, p.f. 165-166°C,
10 que se disuelve en 122 ml de etanol y se somete a reducción
con 73 g de estaño y 162 ml de HCl concentrado. Después de
precipitar el estaño con H₂S y filtrar, se obtiene una so-
lución transparente que da un precipitado gris de 7-metoxi-
3,4-dihidro-2-ceto(1H)-quinoxalina, que funde a 181-184°C
15 después de recristalizar en etanol absoluto.

Por oxidación de 11,5 g del producto anterior con
13 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % en 145 ml de hidró-
xido sódico al 8 % en peso durante 2 horas a 90°C, seguido
de filtración y acidulación con ácido acético glacial, se
20 obtiene 7-metoxi-2-ceto-(1H)-quinoxalina, p.f. 237-239°C.

Siguiendo exactamente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 7 a excepción de que la 2-nitro-4-metoxianilina
de dicho ejemplo se sustituye por una cantidad equivalente
de 2-nitro-5-metoxianilina y 2-nitro-5-cloroanilina, res-
pectivamente, se obtiene 6-metoxi-2-ceto-(1H)-quinoxalina
25



1 y 6-cloro-2-ceto-(1H)-quinoxalina, respectivamente.

EJEMPLO 8

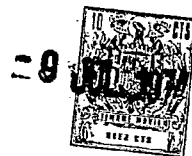
Preparación de 6-nitro-2-ceto-(1H)-quinoxalina

5 A 25,0 g (0,171 moles) de 2-ceto-(1H)-quinoxalina finamente pulverizada se añaden 250 ml de ácido sulfúrico concentrado, enfriando y agitando por debajo de 24°C. La suspensión agitada resultante se enfría a 10°C y se trata con 17,5 g de nitrato potásico en polvo. Después de 5 minutos, la mezcla se calienta a 43°C. Al cabo de 15 minutos, la mezcla se vierte sobre agua de hielo agitada para dar 6-nitro-2-ceto-(1H)-quinoxalina cruda que, después de digerir con 20 g de bicarbonato sódico en 200 ml de agua a 90°C, funde a 287-289°C.

EJEMPLO 9

Preparación de 6-bromo-2-ceto-(1H)-quinoxalina

15 A una solución agitada de 14,6 g (0,1 moles) de 2-ceto-(1H)-quinoxalina y 15,6 g (0,05 moles) de sulfato de plata en 100 ml de ácido sulfúrico concentrado a 20°C se añaden 5,2 ml de bromo líquido. La mezcla se agita durante 20 24 horas a la temperatura ambiente, se calienta a 50°C y se filtra. El filtrado rojo intenso se vierte sobre 650 g de hielo machacado fuertemente agitado y el precipitado se recoge y se lava con agua y se recristaliza dos veces en ácido acético glacial a ebullición para dar 6-bromo-2-ceto-25 (1H)-quinoxalina, p.f. 298-300°C.



1

EJEMPLO 10

Preparación de 2,3-dihidroxi-6-trifluormetil-quinoxalina

5

10

Se hidrogenan 20,6 g (0,100 moles) de 3-nitro-4-amino-trifluormetilbenceno en etanol absoluto, en presencia de paladio sobre carbón, a 15-40 psig (1,0-2,8 kg/cm²) de hidrógeno para dar una solución de 4-(trifluormetil)-o-fenilendiamina que se filtra y trata con 150 ml de oxalato de dietilo a reflujo, con separación del etanol. El precipitado resultante de 2,3-dihidroxi-6-trifluormetilquinoxalina tiene un punto de fusión de 342-343°C después de filtrar y lavar con éter.

15

20

Cuando en el Ejemplo 10 la 4-(trifluormetil)-o-fenilendiamina se sustituye por una cantidad equivalente de N-metil-o-fenilendiamina, 4-ciano y 4-cloro-o-fenilendiamina, respectivamente, se obtiene 4-metil-2,3-diceto-(1H)-quinoxalina, 6-ciano y 6-cloro-2,3-dihidroxi-quinoxalina que, cuando se someten al proceso de cloración del Ejemplo 8 (supra) forman 2-cloro-3-ceto-4-metil-quinoxalina (p.f. 129-130°C), 2,3-dicloro-6-cianoquinoxalina y 2,3,6-tricloroquinoxalina, respectivamente.

EJEMPLO 11

Preparación de 2,3-dicloro-6-(trifluormetil)-quinoxalina

25

Por reacción de 2,3-dihidroxi-6-trifluormetilquinoxalina (p.f. 342-343°C) con 150 ml de oxiclورو de fósforo y 2 ml de N,N-dimetilformamida a reflujo, seguida de concen-



1 tración a vacío y enfriamiento sobre hielo, se obtiene
2,3-dicloro-6-(trifluormetil)-quinoxalina, p.f. 81,5-82,5°C,
después de recristalizar en cloruro de n-butilo.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11 a excep-
ción de que la 2,3-dihidroxi(o diceto)-4-trifluormetilqui-
noxalina de dicho ejemplo se sustituye por una cantidad
equivalente de 2,3-dihidroxi-6-metiltioquinoxalina, 2,3-dihidroxi-6-metilsulfonilquinoxalina, 8-flúor-2-ceto-(1H)-quinoxalina (del Ejemplo 4) 6-trifluormetil-2-ceto-(1H)-quinoxalina (del Ejemplo 4), 6-metilsulfonil-2-ceto-(1H)-quinoxalina (del Ejemplo 6), 6-flúor-2-ceto-(1H)-quinoxalina (del Ejemplo 5), 6-ciano-2-ceto-(1H)-quinoxalina (del Ejemplo 5), 6,7-dicloro-2-ceto-(1H)-quinoxalina (del Ejemplo 4), 6-bromo-2-ceto-(1H)-quinoxalina (del Ejemplo 9), 6-metoxi-2-ceto-(1H)-quinoxalina (del Ejemplo 7), 6-hidroxi-2-ceto-(1H)-quinoxalina (del Ejemplo 5), 5-cloro-2-ceto-(1H)-quinoxalina (del Ejemplo 4), 5-nitro-2-ceto-(1H)-quinoxalina (del Ejemplo 4), 7-cloro-5-nitro-2-ceto(1H)-quinoxalina (del Ejemplo 4), 7-cloro-5-nitro-3-ceto-(4H)-quinoxalina (del Ejemplo 4), 6-cloro-2-ceto-(1H)-3-etoxiquinoxalina, 3-acetil-2-ceto-(1H)-quinoxalina y 6-cloro-2-ceto-(1H)-quinoxalina, respectivamente, se obtienen 2,3-dicloro-6-metiltioquinoxalina (p.f. 138,5-139°C), 2,3-dicloro-6-metilsulfonilquinoxalina (170-172°C), 2-cloro-8-flúorquinoxalina (p.f. 112-113°C), 2-cloro-6-trifluormetilquinoxalina (p.f. 118-120°C),
25



1 2-cloro-6-metilsulfonilquinoxalina, 2-cloro-6-flúorquino-
xalina (p.f. 129-132°C), 2-cloro-6-cianoquinoxalina, 2,6,7-
tricloroquinoxalina (p.f. 147-148°C), 2-cloro-6-bromoquino-
xalina, 2-cloro-6-metoxi-quinoxalina, 2-cloro-6-hidroxiqui-
5 noxalina, (p.f. 254°C), 2,5-dicloro-quinoxalina (p.f. 132-
135°C), 2-cloro-5-nitroquinoxalina, 2,7-dicloro-5-nitroquino-
xaliná, 3,7-dicloro-5-nitroquinoxalina, 2,6-dicloro-3-etoxi-
quinoxalina, (p.f. 57-62°C), 2-cloro-3-acetilquinoxalina,
y 2,6-dicloroquinoxalina, respectivamente.

10

EJEMPLO 12

Preparación de 6-(trifluormetil)-3-feniltio-2-cloroquino- xalina

Se tratan 2,67 g (0,010 moles) de 2,3-dicloro-6-
(trifluormetil)quinoxalina con una solución de 1,04 ml
15 (0,0101 moles) de tiofenol recién destilado y 2,15 g
(0,0101 moles) de 1,8-bis-(dimetilamino)naftaleno en aceto-
nitrilo seco a 25°C, bajo nitrógeno, durante 1,5 horas. La
mezcla resultante se concentra a vacío, el residuo se hier-
ve con 40 ml de hexano, se filtra la mezcla y el filtrado
20 se enfría para dar agujas blancas de 6-(trifluormetil)-3-
feniltio-2-cloroquinoxalina, p.f. 102-105°C.

25

Como en el Ejemplo 12, cuando la 2,3-dicloro-6-
(trifluormetil)-quinoxalina de dicho ejemplo se sustituye
por una cantidad equivalente de la 2,3,6-tricloroquinoxali-
na del Ejemplo 10, se obtienen 2,6-dicloro-3-feniltioqui-



1 noxalina (p.f. 92-98°C).

EJEMPLO 13

Preparación de 2-cloro-5-fluorquinoxalina

5 Se calienta durante 45 minutos con agitación a 85°C,
bajo nitrógeno, una mezcla de 1,21 g de 5-flúor-2-ceto-(1H)-
quinoxalina (del Ejemplo 5), 1,2 g de pentacloruro de fósforo
y oxiclорuro de fósforo, se concentra a vacío y el residuo
se suspende en éter y se vierte sobre hielo machacado. Se
separa la capa etérea, se seca sobre sulfato sódico, se con-
10 centra y el residuo se sublima para dar cristales blancos de
2-cloro-5-flúorquinoxalina, p.f. 88-89°C.

EJEMPLO 14

6-Cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina

15 Una solución de 263 g (1,0 moles) de 6-cloro-2-(4'-
metil-1'-piperazinil)quinoxalina en 1 litro de benceno seco
se enfría en hielo y se trata gota a gota con 157 g (1,0 mo-
les) de cloroformiato de fenilo. Se forma una goma precipita-
da que se redisuelve cuando la mezcla se calienta durante
4 horas a reflujo después de la adición. El benceno se sepa-
20 ra a vacío y el residuo se calienta a reflujo durante 4 ho-
ras con 1,0 litros de hidróxido sódico 2,5 N. La mezcla re-
sultante se acidula con ácido clorhídrico concentrado, se
extrae con benceno y después se alcaliniza con solución
acuosa de hidróxido sódico al 50 %. El sólido que se separa
25 se recoge por succión, se disuelve en una cantidad mínima



1 de ácido clorhídrico al 10 % y la solución se destila azeo-
trópicamente con benceno hasta que cristaliza el hidrocloru-
ro de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina, con lo que se
consigue el aislamiento.

5 Cuando la 6-cloro-2-(4'-metil-1'-piperazinil)quino-
xalina del Ejemplo 14 se sustituye por 6-trifluormetil-2-
(4'-metil-1'-piperazinil)-quinoxalina, 6-ciano-2-(4'-metil-
1'-piperazinil)-quinoxalina y 3-ceto-(4H)-2-(4'-metil-1'-pi-
perazinil)-quinoxalina, respectivamente, se obtienen 6-tri-
10 fluormetil-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina, 6-ciano-2-(1'-
piperazinil)-quinoxalina y 3-ceto-(4H)-2-(1'-piperazinil)-
quinoxalina y los correspondientes hidrocloruros, respecti-
vamente.

EJEMPLO 15

15 6-Cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina

Se disuelven 214 g (1,0 moles) de 2-(1'-piperazinil)-
quinoxalina en 1,0 litros de ácido acético glacial. Se hace
pasar cloruro de hidrógeno seco hasta saturación y la mezcla
se calienta en un baño de vapor mientras se pasa una co-
20 rriente de cloro seco durante 19 horas. La mezcla resultan-
te se concentra a vacío y se filtra para dar el hidrocloru-
ro de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina.

EJEMPLO 16

25 6-Cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina

Se disuelven 229 g (1,0 moles) de 6-amino-2-(1'-pi-



1 perazininil)-quinoxalina en 1,0 litros de ácido clorhídrico
1 N. La mezcla rápidamente agitada se enfría en hielo y se
añaden poco a poco y agitando a 10°C 138 g (2,0 moles) de
nitrito sódico. La solución resultante se agrega gota a gota
5 a 0,5 litros de una solución 2 M de cloruro cuproso en
ácido clorhídrico 1 N con buena agitación mientras la reac-
ción exotérmica se modera a suave reflujo mediante refrige-
ración externa y calentando durante 2 horas. Se hace pasar
dióxido de azufre a través de la mezcla que después se con-
10 centra a vacío, se destila azeotrópicamente con etanol y se
separa por filtración el hidrocloreuro de 6-cloro-2-(1'-pi-
perazininil)-quinoxalina cristalizado.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 16, se obtie-
ne 6-ciano-2-(1'-piperazininil)-quinoxalina y su hidrocloreuro
15 cuando el cloruro cuproso del Ejemplo 16 se sustituye por
una cantidad equivalente de cianuro cuproso.

EJEMPLO 17

6-Cloro-2-(1'-piperazininil)-quinoxalina

Etapa A: 2-Amino-6-cloro-3,4-dihidroquinoxalina

20 Una mezcla de 35,7 g (0,25 moles) de 4-cloro-1,2-
diaminobenceno y 50 ml de metanol se agita y la temperatura
se mantiene por debajo de 30°C mientras se añaden gradual-
mente 122 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después se
añade durante 25 minutos, a una temperatura no superior a
25 30°C, una solución de 14,7 g (0,30 moles) de cianuro sódico



1 en 40 ml de agua. La suspensión resultante se ajusta cuida-
dosamente a un pH de 6,5 y después se calienta a 40°C. Se
añade lentamente durante 30 minutos una solución acuosa al
37 % de formaldehído (0,26 moles). Durante toda la adición
5 se mantiene una temperatura de 45°C y después la mezcla se
agita durante 1 hora más a 45°C. La suspensión se enfría a
3°C durante 1 hora, se filtra y se lava con agua de hielo
para liberarla de las sales inorgánicas. Después de secar,
el producto se recristaliza fraccionadamente en una mezcla
10 1:1 de metanol-agua para dar 2-amino-5-cloro-N-cianometil-
anilina y 2-amino-4-cloro-N-cianometilanilina.

Una mezcla de 18,1 g (0,10 moles) de 2-amino-5-clo-
ro-N-cianometilanilina en 130 ml de metanol se agita y se
trata con una solución de 6,2 g (0,11 moles) de hidróxido
15 potásico en 100 ml de metanol. Después de agitar a la tempe-
ratura ambiente durante 24 horas bajo nitrógeno, el meta-
nol se separa a vacío. El residuo se suspende con agua y la
2-amino-6-cloro-3,4-dihidroquinoxalina se recoge por fil-
tración.

20 Cuando el 4-cloro-1,2-diaminobenceno se sustituye
por una cantidad equivalente de 4-ciano- y 4-trifluormetil-
1,2-diaminobenceno, respectivamente, se obtiene 2-amino-6-
ciano- y 2-amino-6-trifluormetil-3,4-dihidroquinoxalina,
25 respectivamente.



1 Etapa B: Hidrocloruro de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-3,4-
dihidroquinoxalina

5 Se calienta a reflujo bajo nitrógeno, durante 20 ho-
ras, una mezcla de 18,2 g (0,10 moles) de 2-amino-6-cloro-
3,4-dihidroquinoxalina y 12,3 g (0,10 moles) de monohidro-
cloruro de piperazina en 150 ml de 2-butanol. Cuando la eli-
minación del amoniaco es completa, la mezcla de reacción se
concentra a vacío a 55°C. El residuo se redisuelve en eta-
nol absoluto, se acidula con una solución etanólica anhidra
10 de HCl y se añade éter etílico hasta turbidez incipiente.
Enfriando y filtrando, se obtiene hidrocloruro de 6-cloro-
2-(1'-piperazinil)-3,4-dihidroquinoxalina de pureza suficien-
te para utilizarlo en la siguiente etapa.

Etapa C: 6-Cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina

15 A una solución de 12,9 g (0,045 moles) de hidroclo-
ruro de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-3,4-dihidroquinoxalina en
60 ml de metanol se añade una solución de 1,03 g (0,045 mo-
les) de sodio metálico en 10 ml de metanol a 25°C. Después
de agitar durante 15 minutos, se añaden 0,3 g de cloruro
20 ferroso finamente molido y después, durante un periodo de
4 horas, 15,2 g de una solución de peróxido de hidrógeno al
10 %. El ligero exceso de peróxido se descompone por adi-
ción de 0,5 g de bisulfito sódico. La mezcla de reacción se
trata con 3 g de carbón decolorante y se filtra para obtener

25



1 una solución transparente de color pardo oscuro. La mezcla
se somete a destilación para separar el metanol hasta que
la temperatura del residuo llega a 80°C. En este punto se
añaden 30 ml de agua y se continúa destilando hasta que la
5 temperatura del residuo llega a 96°C. Después de agitar a
25°C durante 3 horas, el producto, 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-
quinoxalina, se separa por filtración, se lava hasta elimi-
nar el álcali y se seca.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17, se pre-
paran 6-trifluormetil-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina y
6-ciano-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina cuando la 2-amino-6-
cloro-3,4-dihidroquinoxalina del Ejemplo 17 se sustituye por
una cantidad equivalente de 2-amino-6-trifluormetil- y
2-amino-6-ciano-3,4-dihidroquinoxalina, respectivamente.

15

EJEMPLO 18

6-Cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina

Etapa A: Hidrocloruro de 3-carboxi-6-cloro-2-(1'-piperazi- nil)-quinoxalina

20

Se calientan a reflujo 357 g (1,0 moles) de hidro-
cloruro de 6-cloro-3-etoxicarbonil-2-(1'-piperazinil)-qui-
noxalina en 0,5 litros de HCl 1 N durante 6 horas. La mayor
parte del agua se separa mediante el azeótropo etanólico y
el hidrocloruro de ácido 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quino-
xalin-3-carboxílico cristalizado se separa por filtración
25 y se seca.



1 Etapa B: Hidrocloruro de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina

5 Se calientan a reflujo 329 g (1,0 moles) de hidrocloruro de ácido 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalin-3-carboxílico en 1,0 litros de tetralina hasta que cesa el desprendimiento de CO₂. La mezcla se enfría y se filtra para dar hidrocloruro de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18, se prepara 6-ciano- y 6-trifluormetil-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina, respectivamente, cuando el ácido 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalin-3-carboxílico (o el 3-etoxicarbonílico) del Ejemplo 18 se sustituye por una cantidad equivalente de la correspondiente 6-ciano- y 6-trifluormetil-3-sustituída-piperazinilquinoxalina, respectivamente. Análogamente, cuando el
15 ácido 3-ceto-(4H)-2-(1'-piperazinil)-quinoxalin-6-carboxílico sustituye al ácido 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalin-3-carboxílico del Ejemplo 18, se obtiene 3-ceto-(4H)-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina.

20 La preparación de 6-ciano-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina a partir de 3-cloro-6-ciano-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina ha sido previamente descrita en el Ejemplo 1a, supra. Cuando el compuesto 3-cloro-6-ciano del Ejemplo 1a se sustituye por una cantidad equivalente de 3-cloro-6-cloro- y
25 3-cloro-6-trifluormetil-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina, se obtienen, respectivamente, 6-cloro- y 6-trifluormetil-2-(1'-



1 piperazinil)-quinoxalina.

EJEMPLO 19

6-Cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina

Etapa A: 6-Cloro-2-dicianometilaminoquinoxalina

5 Una mezcla de 19,9 g (0,10 moles) de 2,6-dicloro-
quinoxalina y 19,0 g (0,20 moles) de iminodiacetonitrilo
en 200 ml de 2-butanol se calienta a reflujo durante 6 ho-
ras bajo nitrógeno. Después de concentrar a vacío a 55°C, el
residuo se reparte entre 200 ml de solución de carbonato só-
10 dico 2 N y 200 ml de cloroformo. La capa acuosa se vuelve
a extraer con 100 ml de cloroformo. Los extractos clorofór-
micos combinados se secan (carbonato potásico) se filtran y
concentran a vacío a 45°C. El residuo se disuelve en 50 ml
de etanol absoluto y se trata con una solución 9 N de clo-
15 ruro de hidrógeno anhidro en metanol absoluto hasta que to-
da la base se ha neutralizado. Después de concentrar a va-
cío a 30°C, el residuo se purifica por recristalización en
metanol-éter etílico (1:1) para dar hidrocioruro de 6-cloro-
2-dicianometilaminoquinoxalina. La base libre se obtiene a
20 partir del hidrocioruro por neutralización con solución 2 N
de carbonato sódico y extracción con cloroformo.

Etapa B: Hidrocioruro de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quino-
xalina

25 A una solución de 2,58 g (0,10 moles) de 6-cloro-2-
dicianometilaminoquinoxalina en 500 ml de benceno, 1 ml de



1 etanol y 0,1 g de ácido cloroplatínico como promotor, se añaden 6,0 g de un catalizador de níquel Raney. La mezcla se hidrogena a 25°C y a una presión inicial de 40 psi (2,8 kg/cm²) durante 3 horas hasta que la caída de presión corresponde
5 por lo menos al 90 % de la cantidad teórica. Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se lava dos veces con 100 ml de agua cada vez, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra para dar la base libre de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina, que se convierte en
10 el hidrocloruro por el procedimiento del Ejemplo 2.

Análogamente, cuando la 6-cloro-2-cloroquinoxalina del Ejemplo 19 se sustituye por una cantidad equivalente de 6-trifluormetil- y 6-ciano-2-cloroquinoxalina, respectivamente, se obtiene 6-trifluormetil- y 6-ciano-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina.
15

EJEMPLO 20

6-Cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina

Etapas A: 6-Cloro-2-dietanolaminoquinoxalina

20 Una mezcla de 19,9 g (0,010 moles) de 2,6-dicloroquinoxalina y 21,0 g (0,020 moles) de dietanolamina en 200 ml de 2-butanol se calienta a reflujo durante 6 horas bajo nitrógeno. Después de concentrar a vacío a 55°C, el residuo se reparte entre 200 ml de solución de carbonato sódico 2 N y 200 ml de cloroformo. La capa acuosa se extrae de nuevo
25 con 50 ml de cloroformo. Los extractos clorofórmicos combina-



1 dos se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y concen-
tran a vacío a 45°C. El residuo se disuelve en 50 ml de eta-
nol absoluto y se trata con una solución 8 N de cloruro de
5 hidrógeno anhidro en etanol absoluto hasta que se ha neu-
tralizado toda la base. Después de concentrar a vacío a 30°C,
el residuo se purifica por recristalización en metanol-aceta-
to de etilo (1:1) para dar hidrocioruro de 6-cloro-2-dietana-
nolaminoquinoxalina. La base libre se obtiene a partir del
hidrocioruro por neutralización con una solución saturada de
10 carbonato sódico y extracción con cloroformo.

Etapa B: N,N-bis(2-cloroetil)-6-cloro-2-aminoquinoxalina

Se añaden lentamente, a lo largo de 1 hora, 7,14 g
(0,060 moles) de cloruro de tionilo sobre una suspensión
bien agitada de 5,4 g (0,020 moles) de 6-cloro-2-dietanolami-
15 noquinoxalina en 50 ml de cloroformo a 20°C. Es necesario
enfriar con un baño de hielo externo para mantener esta tem-
peratura. Una vez completada la adición, la mezcla se agita
a reflujo durante 2 horas y después se enfría a 25°C. Por
adición de éter etílico precipita hidrocioruro de N,N-bis-
20 (2-cloroetil)-6-cloro-2-aminoquinoxalina.

Etapa C: 6-Cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina

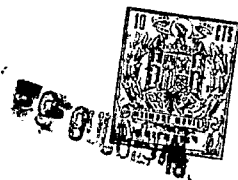
Una solución saturada de amoniaco gaseoso en 25 ml
de etanol se añade lentamente a lo largo de 1 hora sobre
una solución agitada de 3,41 g (0,010 moles) de hidrocio-
25 ruro de N,N-bis(2-cloroetil)-6-cloro-2-aminoquinoxalina en



1 50 ml de etanol absoluto a 5°C. Una vez completada la adición, la temperatura de reacción se aumenta hasta 25°C y la mezcla se agita en una vasija cerrada durante 24 horas. La reacción se completa calentando en una vasija cerrada a 80°C
5 durante 4 horas. Después de concentrar a vacío a 35°C, el residuo se reparte entre 100 ml de agua y 100 ml de cloroformo. El extracto clorofórmico se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a vacío a 45°C. El residuo se disuelve en 5 ml de etanol absoluto y se trata
10 con una solución 9 N de cloruro de hidrógeno anhidro en etanol absoluto hasta que toda la base ha sido neutralizada. Después de concentrar a vacío a 30°C, el residuo se purifica por recristalización en metanol-acetato de etilo (1:1)
15 para dar hidrocloruro de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina.

Cuando la N,N-bis(2-cloroetil)-6-cloro-2-aminoquinoxalina del Ejemplo 20, Etapa C, se sustituye por una cantidad equivalente de N,N-bis(2-cloroetil)-6-trifluormetil-2-aminoquinoxalina, N,N-bis(2-cloroetil)-6-ciano-2-aminoquinoxalina y N,N-bis(2-cloroetil)-3-ceto-(4H)-2-aminoquinoxalina, se obtienen, respectivamente, 6-trifluormetil-, 6-ciano- y 3-ceto-(4H)-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina.

25



1

EJEMPLO 21

6-Cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina

A una mezcla agitada de 2,67 g (0,010 moles) de hidroclo-
5 drocloruro de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalin-4-óxido
en 50 ml de agua y 6 ml de ácido clorhídrico concentrado se
añaden durante 10 minutos 5 g de cinc en polvo. Después de
calentar durante 2 horas en un baño de vapor, la solución se
alcaliniza con solución de hidróxido sódico al 40 % y se ex-
trae tres veces con 50 ml cada vez de éter etílico. Se com-
10 binan los extractos etéreos, se lavan con 50 ml de agua lim-
pia, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y con-
centran para dar 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina, que
se purifica y cristaliza en forma de hidroclo-
ruro de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2.

15

Cuando los correspondientes 6-ciano- y 6-trifluorme-
til-4-óxido sustituyen al 6-cloro-4-óxido del Ejemplo 21, se
obtienen respectivamente 6-ciano- y 6-trifluorometil-2-(1'-
piperazinil)-quinoxalina.

20

EJEMPLO 22

Hidroclo-
ruro de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina

25

A una solución de 26,3 g (0,10 moles) de 6-cloro-2-
(3'-cetopiperazin-1'-il)-quinoxalina en 200 ml de etanol se
añaden 10 g de catalizador de cobre-óxido de cromo. La mez-
cla se hidrogena a 200°C y 200 atmósferas de presión hasta
que la reducción de la función amida es completa. El catali-



1 zador se separa por filtración. Al filtrado se añaden 50 ml
de ácido clorhídrico 6 N, seguido de concentración a vacío
a 90°C. El residuo se recristaliza en metanol-etanol (1:1)
para dar hidrocioruro de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxala-
5 lina.

Quando las correspondientes 6-ciano- y 6-trifluor-
metil-amidas sustituyen a la 6-cloro-amida del Ejemplo 22,
se obtienen, respectivamente, 6-ciano- y 6-trifluormetil-2-
(1'-piperazinil)-quinoxalina.

10

EJEMPLO 23

Hidrocioruro de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina

15

Una mezcla de 39,5 g (0,22 moles) de 2-amino-6-clo-
roquinoxalina, 21 g (0,2 moles) de dietanolamina y 40 ml
de ácido clorhídrico acuoso (peso específico 1,19) se sumer-
ge en un baño de aceite previamente calentado a 125°C y se
calienta lentamente a 170°C. La temperatura del baño se man-
tiene a 170°C durante 7 horas y a 240°C durante 7 horas. Des-
pués de enfriar, el aceite oscuro residual se disuelve en
agua y a la solución se añaden lentamente 20 g de lentejas
de hidróxido sódico mientras se enfría en un baño de hielo.
20 El producto crudo se extrae en 500 ml de benceno y se lava
dos veces con 100 ml de agua cada vez. El extracto bencénico
se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y concen-
tra para dar la base libre de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-
25 quinoxalina, que se convierte en el hidrocioruro por el



1 procedimiento del Ejemplo 2.

5 Cuando la 2-amino-6-cloroquinoxalina del Ejemplo 23 se sustituye por una cantidad equivalente de 2-amino-6-ciano-, 2-amino-6-trifluormetilquinoxalina y 2-amino-3-ceto-(4H)-quinoxalina, se obtienen, respectivamente, 6-ciano-, 6-trifluormetil- y 3-ceto-(4H)-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina.

EJEMPLO 24

Hidrocioruro de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina

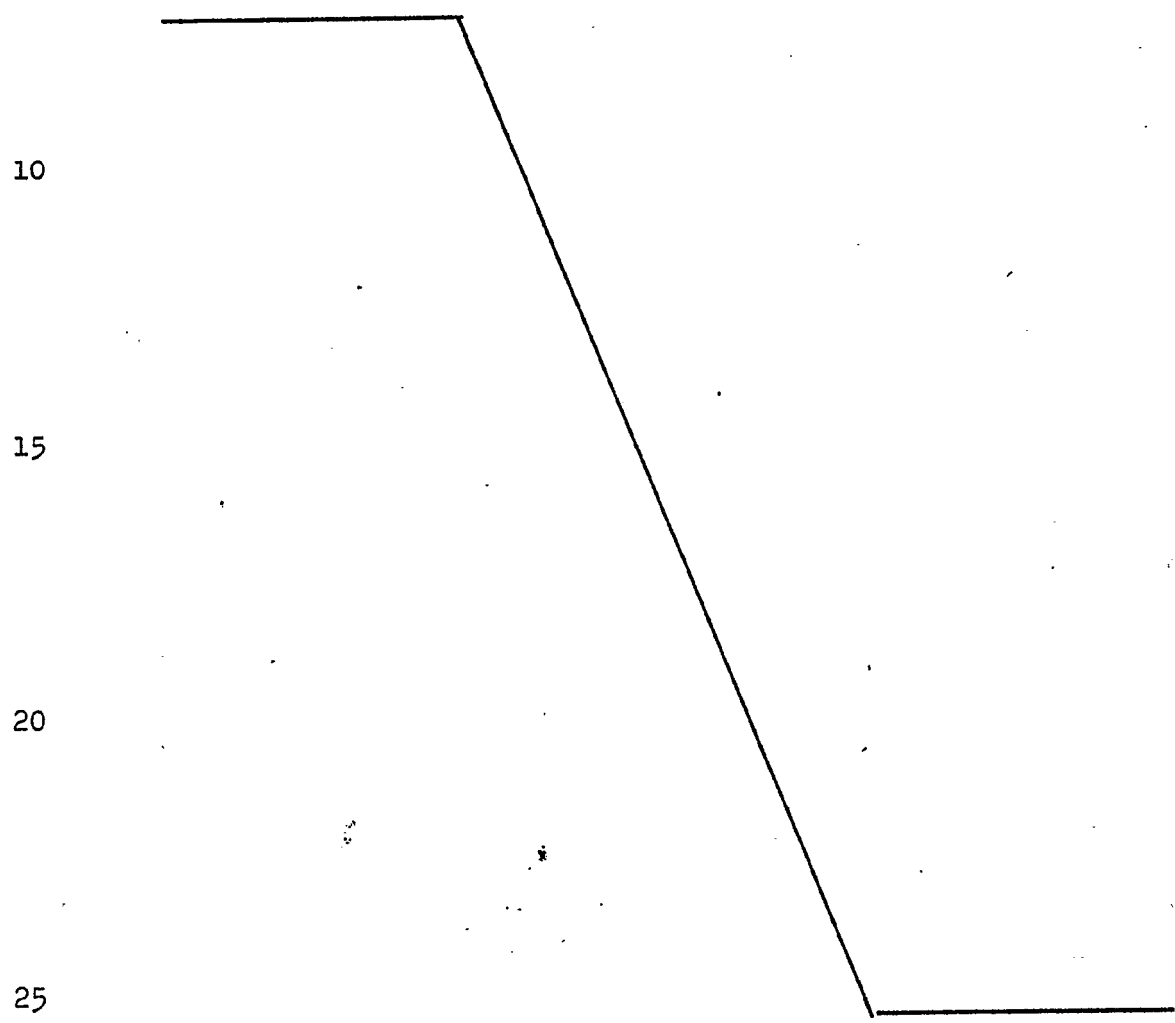
10 Se calienta a reflujo durante 10 horas una mezcla de 8,1 g (0,045 moles) de 2-amino-6-cloroquinoxalina, 4,68 g (0,015 moles) de hidrobromuro de bis(β -bromoetil)amina y 25 ml de 2-butanona. Después de enfriar a 0°C durante 15 ho-
15 ras, la mezcla de sales hidrobromuro se separa por filtra-
ción y se disuelve en 25 ml de agua. La solución acuosa se alcaliniza a pH 10 con una solución de hidróxido sódico al 10 %. El producto crudo se extrae en 100 ml de benceno y se
20 lava dos veces con 25 ml cada vez de agua. El extracto ben-
cénico se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra para dar la base libre de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina, que se convierte en el hidrocioruro por el procedimiento del Ejemplo 2.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24 a excepción de que la 2-amino-6-cloroquinoxalina de dicho ejemplo se sustituye por una cantidad equivalente de 2-amino-6-cia-



1 no-, 2-amino-6-trifluormetil- y 2-amino-3-ceto-(4H)-quino-
xalina, se obtienen 6-ciano-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina,
6-trifluormetil-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina y 3-ceto-(4H)-
2-(1'-piperazinil)-quinoxalina, respectivamente.

5 En resumen la Patente de Invención que se solicita
recaerá sobre las siguientes:



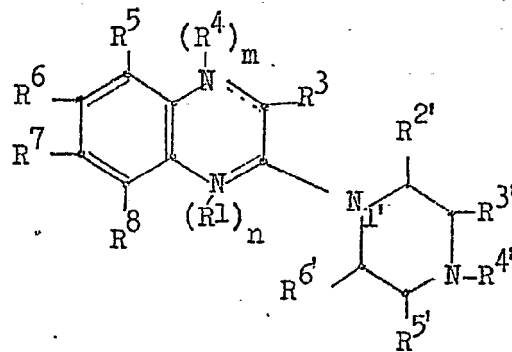


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparacion de compuestos piperazinilquinoxalinas de fórmula:

5



10

y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, donde la linea de puntos indica la posibilidad de una insaturación 3,4,

15

R¹ es oxígeno,

R⁴ es oxígeno, hidrógeno, alquilo o aminoalquilo,

m es 0 ó 1,

n es 0 ó 1,

20

R³ es hidrógeno, alquilo, alcanoilo, arilo, arilo sustituido, alquiltio, ariltio, alcoxi, amino, alcoxi-carbonilo, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, halógeno, carboxi, ceto, carbalcoxi, carbamoilo, N-alquil-carbamoilo o N,N-dialquilcarbamoilo o alquilimino, o

25

R⁴ y R³ pueden estar unidos para formar, junto con los



1

átomos de nitrógeno y carbono del núcleo de qui-
noxalina, un anillo de 5 a 7 miembros,

5

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son hidrógeno, alilo, haloalquilo, haloalquil-
tio, arilalquilo, cicloalquilo, aroilo, carbalcoxi,
alquilo, nitro, alcanoilo, arilo, arilo sustituí-
do, alquiltio, alquilsulfonilo, haloalquilsulfo-
nilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, aril-
tio, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, di-
alquilamino, hidroxilo, halógeno, carboxi, carbalco-
xi, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, ciano, N,N-di-
alquilcarbamoilo; dialquilsulfamoilo, o sulfamoilo,
 $R^{4'}$ es hidrógeno, alilo, alilo sustituido,

10

15

haloalquilo, arilalquilo, arilalcoxicarbonilo,
ariloxicarbonilo, cicloalquilo, alcanoilo, aroilo,
carbalcoxi, alcoxicarbonilo, alquilidenaminoxi-
carbonilo, carbalcoxialquilenditiocarbonilo, al-
quilditiocarbonilo o β -cianoetilo,

20

$R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son cada uno de ellos ceto o dos
grupos monovalentes seleccionados entre el grupo
formado por hidrógeno, alquilo, alcanoilo, arilo,
arilo sustituido, carboxi, carbalcoxi, carbamoilo,
N-alquilcarbamoilo o N,N-dialquilcarbamoilo o

25

$R^{2'}$ y $R^{3'}$ y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ están unidos, junto con los átomos
de carbono a los que están enlazados, para formar

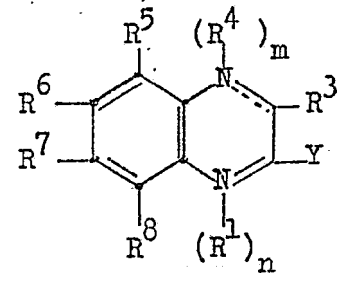


1

un sustituyente cicloalifático;

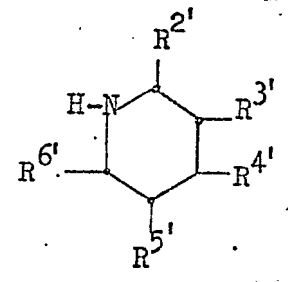
cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una quinoxalina de estructura:

5



donde Y es un grupo reemplazable, con una piperazina de estructura

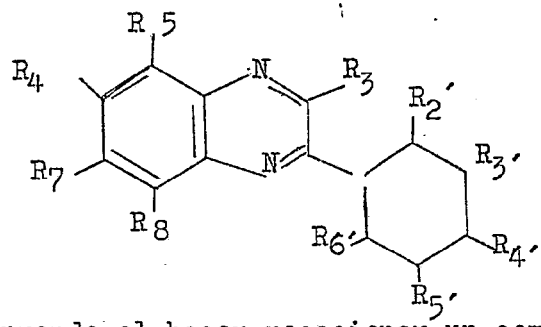
10



15

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto 2-(1'-piperazinil)-quinoxalina de fórmula

20

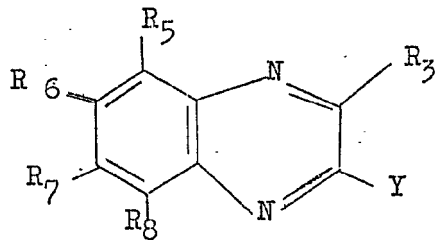


que comprende el hacer reaccionar un compuesto quinoxalina de fórmula

25



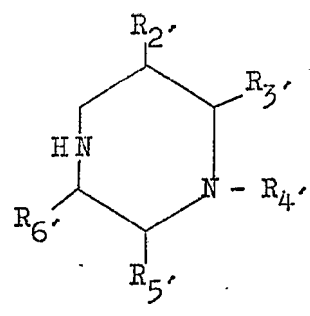
1



5

donde Y es un grupo reemplazable seleccionado del grupo formado por halógeno, alcoxi o alquiltio, con un compuesto de piperazina de fórmula:

10



donde

15

R_3 es hidrógeno, alquilo, alcanilo, arilo, arilo sustituido, alquiltio, ariltio, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, halo, carboxi, carbalcoxi (carbetoxi o carbometoxi), carbamoilo, N-alquilcarbamoilo o N,N-dialquilcarbamoilo;

20

R^5, R^6, R^7 y R^8 son hidrógeno, alilo, haloalquilo, arilalquilo, cicloalquilo, aroilo, carbalcoxi, alquilo, nitro, alcanilo, arilo, arilo sustituido, alquiltio, alkilsulfonilo, alquilsulfonilo, ariltio, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, halo, carboxi, carbalcoxi (carbetoxi o carbometoxi).

25



1 R^{4'} es hidrógeno, alilo, haloalquilo, arilalquilo, cicloal-
 quilo, alcanilo, aroilo, o carbalcoxi; y
 R^{2'}, R^{3'}, R^{5'} y R^{6'} son cada uno de ellos, cetonas o dos gru-
 pos monovalentes seleccionados del grupo formado por
 hidrógeno, alquilo, alcanilo, arilo, arilo sustituido
5 carboxi, carbalcoxi, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, o
 N,N-dialquilcarbamoilo, siempre que por lo menos uno
 de dichos grupos monovalentes sea hidrógeno;
 y sus sales de adición de ácido no tóxicos farmaceuti-
 camente aceptables.

10 3. Un procedimiento según la reivindicación
 1, para la preparación de una piperazinil-quinoxalina se-
 leccionada entre el grupo formado por:
 6-cloro-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina,
 6-ciano-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina,
15 6-trifluormetil-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina,
 3-ceto-(4H)-2-(1'-piperazinil)-quinoxalina
 y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

 4. Se reivindica por último como objeto so-
 bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se se-
20 licita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUES-
 TO DE PIPERAZINILQUINOXALINAS.

25



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de sesenta y cinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 9 de julio de 1.974

BERNARDO UNGRIA

D.B.

5

10

15

20

25

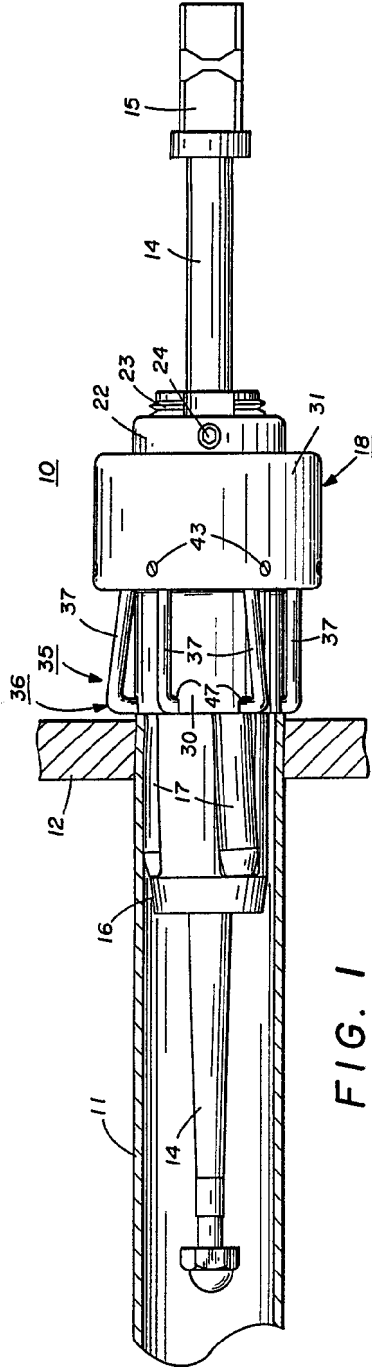


FIG. 1

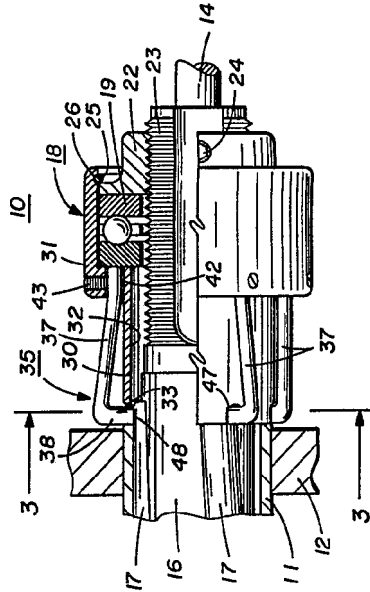


FIG. 2

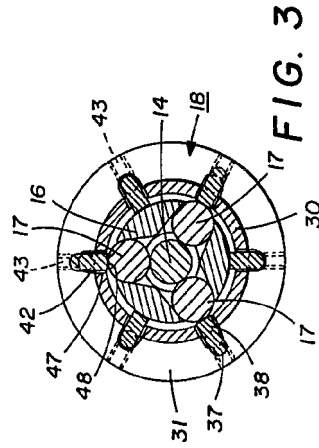


FIG. 3

ESCALA VARIABLE
Madrid, 9 julio 1.974
BERNARDO UNGHERIA
P.P.

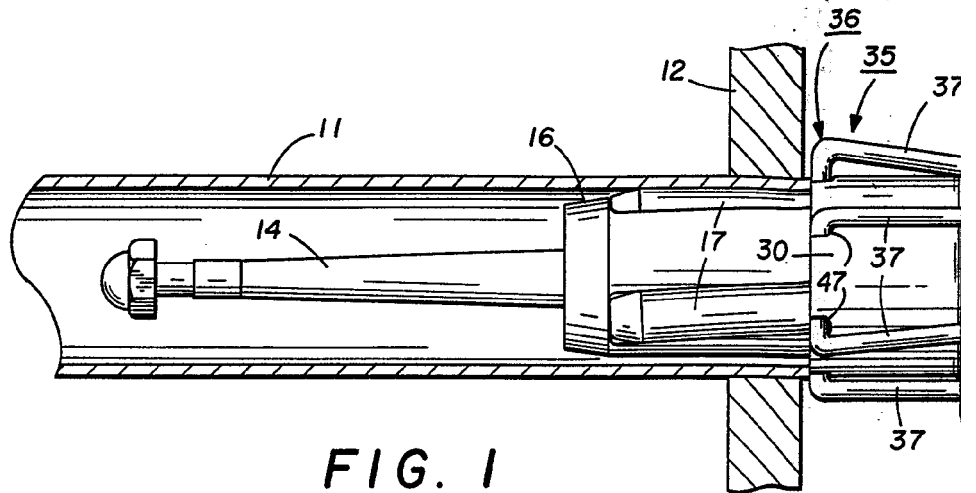


FIG. 1

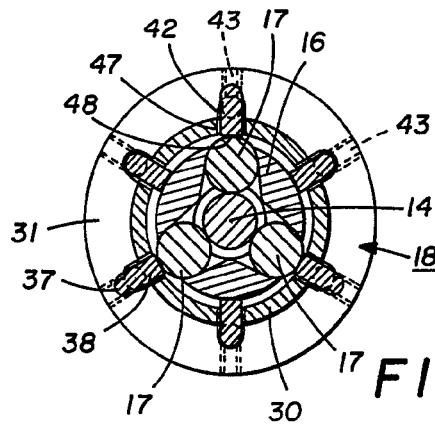
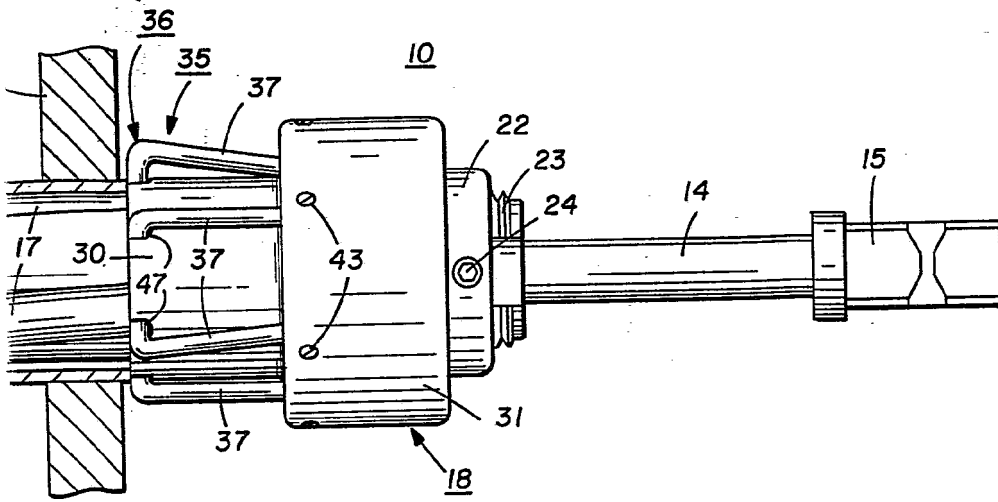
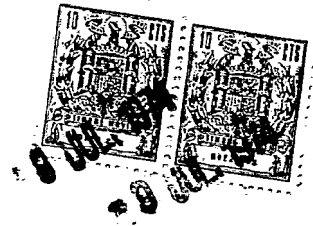


FIG. 3

17
1
11
1



3

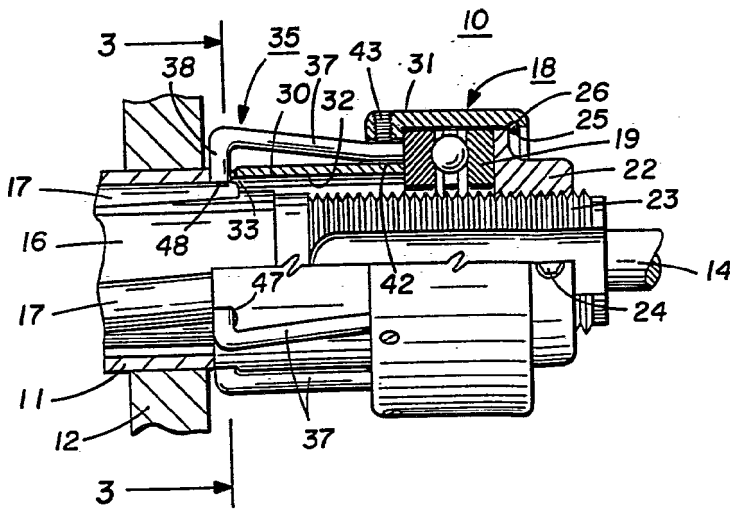


FIG. 2

ESCALA VARIABLE
Madrid, 9 julio 1.974
BERNARDO UNGRIA
P.P.