

20 DIC



433221

Int. Cl.: C07D, A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY.

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,
Indiana, Estados Unidos.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
COMPUESTOS DE QUINOXALINDIONA SUSTITUIDOS.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 427.948 del 26-12-73

anr.-



1

La presente invención se relaciona a un procedimiento para preparar quinoxalindionas sustituidas novedosas que se utilizan como agentes hipnóticos.

5

Se han descrito la 2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona y compuestos de quinoxalindiona sustituidos con alquilo o halógeno. Por ejemplo, la 2(1H), 3(4H), quinoxalindiona se describe en Beilstein, 24, 380; la 6-metil-2-(1H), 3(4H)-quinoxalindiona en Chemical Abstracts, 44, 3501a (1950); la 6-etil-2-(1H), 3(4H)-quinoxalindiona, en Chemical Abstracts, 74, 77071; (1971); la 6,7-dimetil-2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona, en Chemical Abstracts 52, 18721h (1958); y la 6-cloro-2-(1H), 3(4H)-quinoxalindiona, en Chemical Abstracts, 19, 1284 (1925).

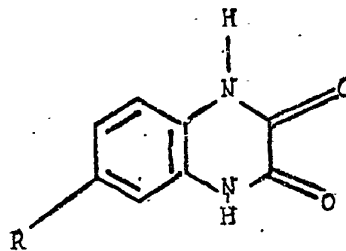
10

15

La 6-flúoroalquil-2(1H), 3(4H)-quinoxalindionas no han sido descritas previamente.

El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de compuestos novedosos de 6-fluoroalquil-2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona de la fórmula

20



25

En la que R representa fluoroalquilo de C₁ a. C₂,

Y las sales de metal alcalino y de metal alcalinotérrico farmacéuticamente aceptables;

30

Caracterizado en que se condensa la correspondiente o-fenilendiamina sustituida, con un oxalato; y si se desea



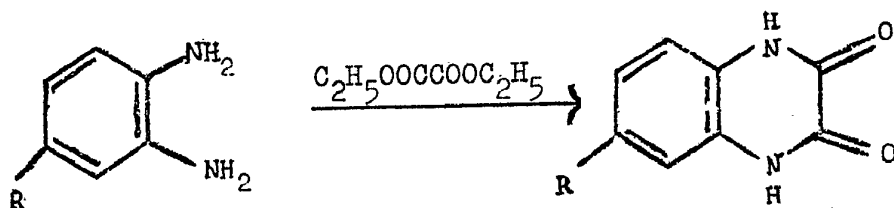
1

convertirla a la forma de sal,

5

Los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención se preparan por procedimientos convencionales -- condensando una *o*-fenilendiamina apropiadamente sustituida con un oxalato, preferentemente oxalato de dietilo:

10



15

La reacción procede a una temperatura de entre 50 y 100°C, pero en forma más ventajosa se lleva a cabo a las temperaturas de reflujo. Puede emplearse un líquido inerte como medio de reacción, pero puesto que el oxalato de dietilo es líquido, es preferible emplear el mismo en exceso, para que sirva como medio de reacción. Típicamente el producto se precipita en la mezcla de reacción. La separación y, si se desea, la purificación se lleva a cabo -- por medio de procedimientos convencionales.

20

25

El método anterior por lo general es obtenible independientemente de la identidad de R. Sin embargo, cuando R representa difluóalquilo los compuestos de la presente invención a menudo se preparan de preferencia por una -- reacción alterna:

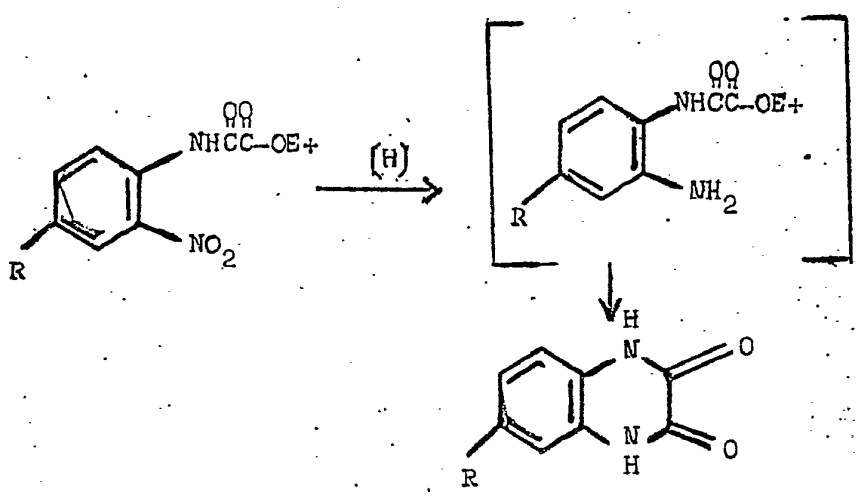
30

20 DIC. 1974

1

5

10



15

20

25

30

En la que el grupo nitro inicialmente se reduce y el compuesto resultante se cicla hasta obtener el compuesto de quinoxalindiona deseado. La reacción se lleva a cabo con procedimientos convencionales.

Las sales también se preparan por procedimientos convencionales, típicamente por la reacción de cantidades estequiométricas del compuesto y una base apropiada en un medio de reacción líquido. Los análisis de las sales indican que un compuesto de la presente invención solo actúa como un ácido monoprótico. Por ejemplo, una sal preparada con exceso de hidróxido de potasio existe solo como la sal monopotásica, y la estequiometría con éste y otros metales alcalinos es de 1:1. Asimismo, dos equivalentes de un compuesto de la presente invención reaccionan con un equivalente de hidróxido de calcio para producir una sal de metal alcalinotérreo representativa en la que la estequiometría es de 2:1 (compuesto: base).

Los compuestos de la presente invención forman fácilmente

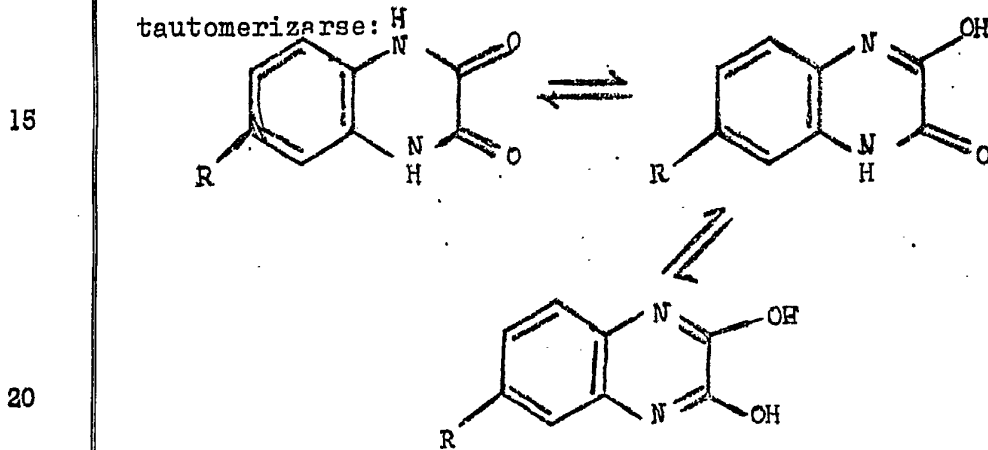
20 DIC



1 solvatos con agua, o disolventes tales como formamida, N-metilformamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidina. Por lo tanto, los compuestos pueden ser empleados en dicha forma de solvatos.

5 Un compuesto particularmente preferido es la 6-trifluorometil-2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona y sus sales de metal alcalino y de metal alcalinotérreo farmacéuticamente aceptables.

10 Los compuestos que van a emplearse de acuerdo con la presente invención han sido nombrados como 2(1H), 3(4H)-quinoxalindionas. Sin embargo, como podrán entender bien las personas hábiles en el arte, estos compuestos pueden tautomerizarse:



25 Aún cuando la estructura diona se supone uniforme para los fines de nomenclatura, la conversión a cualquiera o ambas de las formas alternas no alterará la eficacia de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

Los ejemplos siguientes describen la preparación de los compuestos de la presente invención-

EJEMPLO 1.

6-TRIFLUOROMETIL-2(1H), 3(4H)-QUINOXALINDIONA

30 Se añade 4-Trifluorometil-o-fenilendiamina (8,0 gra-

20



1 mos) a 80 mililitros de oxalato de etilo y la mezcla
resultante se calienta a reflujo y se refluja durante 2 -
horas. Durante este periodo de tiempo se forma un preci-
5 pitado. La mezcla de reacción se enfría después a la tem-
peratura ambiente y se filtra para separar el precipitado
punto de fusión 344-346°C (descomposición). El producto
se identificó como la 6-trifluorometil-2(1H), 3(4H)-qui-
noxalindiona esperada, por IR, CGD, NMR, y microanálisis.

Análisis, calculado para $C_9H_5N_2O_2F_3$:

10 C, 46,97; H, 2,19; N, 12,17; F, 24,76
encontrado: C, 47,18; H, 2,36; H, 12,09; F, 25,06.

EJEMPLO 2

6-DIFLUOROMETIL-2(1H), 3(4H)-QUINOXALINDIONA.

15 Se hidrogena N-(4-difluorometil-2-nitrofenil) oxamida
de etilo (1,0 gramos) en 200 mililitros de etanol sobre
150 miligramos de óxido de platino. La mezcla de reacción
se evapora después hasta secarse y el residuo se calienta
con etanol, para producir un sólido. Este sólido se recoge
y se recristaliza de etanol. Se obtienen dos cosechas del
20 producto 6-trifluorometil-2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona de-
seado: punto de fusión aproximadamente 330°C (se oscurece
a 290°C) y punto de fusión aproximadamente 330 oscureci-
miento 280°C). Las cosechas se combinan para el micro-
análisis.

25 Análisis calculado para $C_9H_6F_2N_2O_2$:

C, 50,95; H, 2,85; N, 13,20; F, 17,91

Encontrado: C, 50,86; H, 3,11; N, 13,00; F, 18,14

EJEMPLO 3

30

MONOHIDRATO DE SAL MONOPOTASICA DE 6-TRIFLUOROMETIL-2



1

(1H), 3(4H)-QUINOXALINDIONA.

5

Se forma una pasta de 6-trifluorometil-2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona (2,3 gramos) en 25 mililitros de metanol y 5 mililitros de agua y la pasta se trata con 20 mililitros de hidróxido de potasio 1N en metanol. La precipitación comienza aún antes de que la solución haya quedado completa.

10

La mezcla se calienta en un baño de vapor hasta completar la solución, luego se filtra y se refrigera. Se precipita un sólido incoloro y se recoge y se seca, punto de fusión > 300°C. El producto se analizó y su identidad confirmó el monohidrato de la sal de potasio de 6-trifluorometil-2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona. El análisis para el agua mostró -- 6,6% (teórico 6,3%); las CCD mostró solamente una mancha; el análisis para el potasio (por absorción atómica) mostró un 100%; y el peso molecular (por titulación no acuosa) - fué de 100,8% del valor teórico.

15

EJEMPLO 4.

SOLVATO DE 1:1 DE 6-TRIFLUOROMETIL-2 (1H), 3(4H)-QUINOXALINDIONA CON DIMETILACETAMIDA.

20

Se disolvió 6-trifluorometil-2 (1H), 3(4H)-quinoxalindiona (1,100 gramos) en 8 litros de dimetilacetamida y se añadieron 3,5 litros de agua. La mezcla de reacción se agitó y se enfrió a la temperatura ambiente. Se precipitó un sólido y se separó por filtración y se lavó con 2 litros de dimetilacetamida al 70%. El producto se identificó como un solvato al 1:1 de 6-trifluorometil-2 (1H), 3(4H)-quinoxalindiona con dimetilacetamida.

25

EJEMPLOS DE 5 a 7.

30

Otros compuestos representativos que pueden emplearse de acuerdo con la presente invención se prepararon por



1 medio de procedimientos análogos. Estos compuestos fueron los siguientes:

6-pentafluorometil-2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona, punto de fusión 339-341°C.

5 Análisis, calculado para $C_{10}H_5F_5N_2O_2$:

C, 42,87; H, 1,80; F,

33,91; N, 10,00.

Encontrado: C, 43,15; H, 1,81; F, 33,90; N, 10,01

10 6-fluorometil-2 (1H), 3(4H)-quinoxalindiona, punto de fusión 270°C (descomposición).

Análisis, calculado para $C_9H_7FN_2O_2$:

C, 55,67; H, 3,63; N,

14,43; F, 9,78.

15 Encontrado: C, 55,78; H, 3,85; N, 14,25; F, 9,75.

6-(1,1-difluoroetil)2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona, punto de fusión > 300°C (descomposición).

Análisis, calculado para $C_{10}H_8F_2N_2O_2$:

20 C, 53,10; H, 3,57; N,

12,39; F, 16,80

Encontrado: C, 52,88; H, 3,51; N, 12,16; F, 16,70.

25 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en cualquiera de las muchas situaciones terapéuticas en la que es necesario un hipnótico. Pueden ser administrados a animales, particularmente a seres humanos, en los que se desea inducir el sueño. También pueden utilizarse para inducir el sueño en animales los que, debido a desórdenes emocionales o fisiológicos, sufren de insomnio.

30 La cantidad exacta del agente activo de la presente - que se amplia no es crítica y variará con factores tales -



1 como el compuesto en particular empleado y de que si se
, suministra como una sal o solvato, la especie de animal
en particular; y la naturaleza de la situación terapéuti-
ca particular. En general, dan buenos resultados dosis
5 de 0,1 a 250 miligramos/kilogramo; con muchos compuestos
se obtienen buenos resultados con dosificaciones de 1 a
100 miligramos/kilogramo. Estas dosis están basadas en
los compuestos mismos; si los compuestos se emplean como
sales, solvatos, o como ambos, se necesitarán cantidades
10 correspondientemente más elevadas para suministrar la misma
dosis del radical activo.

Los compuestos de la invención pueden emplearse como
tales, pero de preferencia se formulan en procedimientos
farmace-uticos, convencionales. En general, se prefiere la
15 administración oral. Formulaciones apropiadas incluyen pol-
vos, elixires, jarabes, gotas, cápsulas, tabletas o table-
tas revestidas que proporcionan liberación sostenida o re-
tardada. Una formulación preferida es una formulación far-
maceútica en forma de unidad de dosificación adaptada -
20 para administrarse a fin de obtener un efecto hipnótico,
que comprende, por unidad de dosificación una cantidad hip
nóticamente efectiva y no tóxica dentro de la gama compren-
dida entre aproximadamente 10 y aproximadamente 1,000 mili-
gramos de cuando menos uno de los agentes activos de la --
25 presente.

Además, los compuestos pueden ser formulados en polie-
tilenglicol o polivinilpirrolidona. En un procedimiento re-
presentativo, se disuelve la 6-trifluorometil-2 (1H) 3(4H)
quinoxalindiona en metanol y se añade polivinilpirrolidona.
30 El metanol se evapora después, produciendo una solución só



1

lida de 6-trifluorometil-2 (1H), 3(4H)-quinoxalindiona y polivinilpirrolidona. Dichas soluciones se hacen en proporciones que van de 6:1 a 2:1 (PVP:6-trifluorometil-2-(1H), 3(4H)-quinoxalindiona).

5

EJEMPLOS DE 8 a 12

10

Se evaluaron compuestos representativos como hipnótico en un procedimiento de prueba empleando canarios. En este procedimiento, se utilizaron canarios que pesaban entre aproximadamente 15 y aproximadamente 23 gramos, y de sexos mezclados pero principalmente hembras. Se emplearon 3 canarios para cada uno de los compuestos, con excepción de varias pruebas (marcadas posteriormente) en que se emplearon 6 canarios. Cada uno de los compuestos se formuló en agua con una pequeña cantidad de acacia como agente de suspensión. La administración de la suspensión resultante fué por vía oral.

15

20

Cada uno de los grupos de canarios se observó cada 5 minutos durante la hora siguiente a la administración del compuesto. Los resultados se registraron como el número de canarios que se durmieron, y el promedio de tiempo que durmieron por cada grupo de canarios. Los resultados se reportan en la tabla siguiente:

25

30



TABLA I

Dosificación en mg./kg.

Compuesto	160		80		40		20		10		5	
	No. Min.	No. Min.	No. Min.	No. Min.	No. Min.	No. Min.	No. Min.	No. Min.	No. Min.	No. Min.	No. Min.	No. Min.
6-trifluorometil-2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona	--	--	3	50	3	47	2	7	1	2	0	--
6-difluorometil-2-(1H), 3(4H)-quinoxalindiona	--	--	3	30 ^d	3	20 ^d	2	6	1 ^d	--	--	--
6-pentafluoroetil-2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona	--	--	3	45	1	6	1 ^d	0	--	--	--	--
6-fluorometil-2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona	--	--	1	12 ^d	--	--	3	49 ^d	3	30 ^d	2	10 ^d
6-(1,1-difluoroetil)- 2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona-	--	--	3	32 ^d	3	15 ^d	0	--	0	--	--	--

d= uno o más animales adormecidos.

6 (como índice)= grupo de 6 canarios.

1

5

10

15

20

25

30

TABLA I

1	5	Dosificación en mg./kg.					
		160		80		40	
	5	Compuesto		No. Min.	No. Min.	No. Min.	No. Min.
		6-trifluorometil-2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona		-- --	3 50	3	47
		6-difluorometil-2-(1H), 3(4H)-quinoxalindiona		--- --	3 30 ^d	3	20 ^d
10		6-pentafluoroetil-2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona		-- --	3 45	1 ⁶	1 ^d
		6-fluorometil-2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona		-- --	1 12 ^d	--	--
		6-(1,1-difluoroetil)- 2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona-		--	3 32 ^d	3	15 ^t
15		d= uno o más animales adormecidos.					
		6 (como índice)= grupo de <u>6</u> canarios.					
20		<hr/>					
25		<hr/>					
30		<hr/>					



LA I

1 en mg./kg.

fin.	40		20		10		5	
	No.	Min.	No.	Min.	No.	Min.	No.	Min.
50	3	47	2	7	1	2	0	--
30 ^d	3	20 ^d	2 ⁶	1 ^d	--	--	--	--
45	1 ⁶	1 ^d	0	--	--	--	--	--
12 ^d	--	--	3	49 ^d	3	30 ^d	2	10 ^d
32 ^d	3	15 ^d	0	-- ^d	--	--	--	--



1

EJEMPLO 13.

Se evaluó un compuesto representativo en gatos.

5

Se emplearon gatos adultos, cada uno de ellos sirviendo como su propio "control". Para determinar los valores de control, se obtuvo un electroencefalograma de cada uno de los gatos durante un periodo de 2 horas y 10 minutos de sueño. Este procedimiento se llevó a cabo un total de 3 veces por cada uno de los animales. Los electroencefalogramas resultantes se analizaron para determinar el número de minutos para cada tipo de sueño:

10

- 1. Despierto.
- 2. Adormecido
- 3. Sueño ligero.
- 4. Sueño entreligero y profundo { (agrupados juntos como onda lenta de sueño ("OLS")).
- 5. Sueño profundo.
- 6. Dormido RMO (rápido movimiento de los ojos).

15

Se promediaron las tres veces para cada una de las clases de sueños, produciendo tiempos promedio (control) para cada uno de los gatos para cada uno de los tipos de sueño. A intervalos regulares entre el tratamiento se llevó a cabo una sola prueba de control adicional, como se describe anteriormente. Se actualizaron después los valores de control, promediando siempre los tres últimos conjuntos de datos de control.

20

25

Cada uno de los compuestos representativos se administró oralmente por medio de una sonda estomacal. Los compuestos se formularon en una solución acuosa con acacia como agente de suspensión. Comenzando 10 minutos después de la administración del compuesto y continuándolos durante 2 -

30



1 horas y 10 minutos, se obtuvieron electroencefalogramas
como en los controles, y los datos se procesaron de mane-
ra similar.

5 Se calculó el porcentaje de cambio entre el valor
del tratamiento y el valor del control para cada uno de
los tres periodos: despierto, OLS, y RMO. También se re-
gistraron para muchos de los compuestos de la "latencia
de sueño", el tiempo (en minutos) entre la administración
10 del compuesto y el comienzo del sueño. Los resultados se
reportan en seguida en la tabla II.

15

20

25

30



TABLA II

	compuesto	Latencia de sueño en minutos	Dosificación en miligramos/kg.	Despierto	Porcentaje de cambio	
					OLS	RMO
1						
5	6-trifluorometil-2(LH) 3(4H)-quinoxalindiona:					
	Gato No. 1	---	0,5	-25	-21	sin cambio
	"	---	1	-50	+95	+116
	"	---	2	-55	+110	+113
	"	---	4	+50	-97	-100
	"	---	8	ligeramente recostado	+48	+43
	"	---	16	-38	+201	sin cambio
10	Gato No. 2	---	1	+7	-26	sin cambio
	"	---	2	+20	-26	sin cambio
	"	---	4	-39	+980	sin cambio
15	"	---	8	+10	+52	---
	"	---	16	+9	-40	-100
	Gato No. 3	---	0,5	-25	+50	no hubo cambio
	"	---	1	-55	+69	+59
	"	---	2	ligeramente recostado	+42	no hubo cambio
	"	---	4	"	+22	-10
	"	---	8	-50	+62	+14
	"	---	16	-43	+96	-33
20	Gato No. 4	---	1	-45	+63	-10
	"	---	2	-70	+100	+14
	"	---	4	no hubo cam bio.	+10	-8
	"	---	8	-39	no hubo cambio.	no hubo cambio
	"	---	16	-51	no hubo cambio.	-44
25	Gato No. 5	---	0,5	+200	-33	-43
	"	---	1	+30	+11	+34

--(2,3% del tiempo total en RMO, no hubo RMO en el control)

TABLA II

1	<u>compuesto</u>	<u>Latencia de sueño en mi- nutos</u>	<u>Dosificación en miligra- mos/kg.</u>	<u>D</u>
	6-trifluorometil-2(1H) 3(4H)-quinoxalindiona:			
5	Gato No. 1	---	0,5	
	"	---	1	
	"	---	2	
	"	---	4	
	"	---	8	li
10	"	---	16	re
	Gato No. 2	---	1	
	"	---	2	
	"	---	4	
15	"	---	8	
	"	---	16	
	Gato No. 3	---	0,5	
	"	---	1	
20	"	---	2	lig
	"	---	4	rec
	"	---	8	
	"	---	16	
	Gato No. 4	---	1	
25	"	---	2	
	"	---	4	no l
	"	---	8	bio.
	"	---	16	-
	Gato No. 5	---	0,5	+
30	"	---	1	+



TABLA II

Dosificación en miligramos/kg.

Porcentaje de cambio

	<u>Despierto</u>	<u>OLS</u>	<u>RMO</u>
0,5	-25	-21	sin cambio
1	-50	+95	+116
2	-55	+110	+113
4	+50	-97	-100
8	ligeramente recostado	+48	+43
16	-38	+201	sin cambio
1	+7	-26	sin cambio
2	+20	-26	sin cambio
4	-39	+980	---(2,3% del tiempo total en RMO, no hubo RMO en el control)
8	+10	+52	---
16	+9	-40	-100
0,5	-25	+50	no hubo cambio
1	-55	+69	+59
2	ligeramente recostado	+42	no hubo cambio
4	"	+22	-10
8	-50	+62	+14
16	-43	+96	-33
1	-45	+63	-10
2	-70	+100	+14
4	no hubo cambio.	+10	-8
8	-39	no hubo cambio.	no hubo cambio
16	-51	no hubo cambio.	-44
0,5	+200	-33	-43
1	+30	+11	+34



TABLA II (continuación).

Gato No. 5	---	2	+130	-21	-12
"	---	4	+52	+12	-11
"	---	8	-59	+41	no hubo cambio
"	---	16	no hubo cambio.	+29	-11
Gato No. 6	---	0,5	+51	-12	-37
"	---	1	-20	+14	+34
"	---	2	-11	+60	-67
"	---	4	-67	+132	+200
"	---	8	-31	+112	-67
"	---	16	+67	-16	-100
Gato No. 7	---	1	+100	-23	-100
"	---	2	-60	+85	no hubo cambio.
"	---	4	-20	no hubo cambio.	no hubo cambio.
"	---	8	-55	+430	no hubo cambio.
"	---	16	+28	-20	-100
Gato No. 8	---	1	+20	+22	-48
"	---	2	ligeramente levantado.	+20	-21
"	---	4	+33	-35	-20
"	---	8	+30	+9	-54
"	---	16	+70	-66	-47

1

5

10

15

20

25

30

TABLA II (contin

1					
	Gato No. 5	---	2	+130	-1
	"	---	4	+52	+1
5	"	---	8	-59	+4
	"	---	16	no hubo cam- bio.	+2
	Gato No. 6	---	0,5	+51	-1
	"	---	1	-20	+1
10	"	---	2	-11	+6
	"	---	4	-67	+1
	"	---	8	-31	+1
	"	---	16	+67	-1
	Gato No. 7	---	1	+100	-2
15	"	---	2	-60	+8
	"	---	4	-20	no h camb.
	"	---	8	-55	+4
	"	---	16	+28	-2
	Gato No. 8	---	1	+20	+2
20	"	---	2	ligeramente levantado.	+2
	"	---	4	+33	-3
	"	---	8	+30	+9
	"	---	16	+70	-6

25

30



20 Dic 1966

TABLA II (continuación).

+130	-21	-12
+52	+12	-11
-59	+41	no hubo cambio
no hubo cambio.	+29	-11
+51	-12	-37
-20	+14	+34
-11	+60	-67
-67	+132	+200
-31	+112	-67
+67	-16	-100
+100	-23	-100
-60	+85	no hubo cambio.
-20	no hubo cambio.	no hubo cambio.
-55	+430	no hubo cambio.
+28	-20	-100
+20	+22	-48
ligeramente levantado.	+20	-21
+33	-35	-20
+30	+9	-54
+70	-66	-47



EJEMPLO 14.

1 Se evaluó la 6-trifluorometil-2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona por los mismos procedimientos reportados en el ejemplo 13, con excepción de que el periodo de tiempo fué más prolongado (7 horas y media en vez de 2 horas 10 minutos); y solo se empleo una dosis (2 miligramos/kilogramos) pero se administró a cada uno de los 3 gatos. Se promedió el resultado para los tres gatos, y se registró (1) para las primeras 2 horas y media, (2) para las primeras 5 horas y (3) para el periodo total de 7 horas y media. Los resultados se establecen en la tabla siguiente:

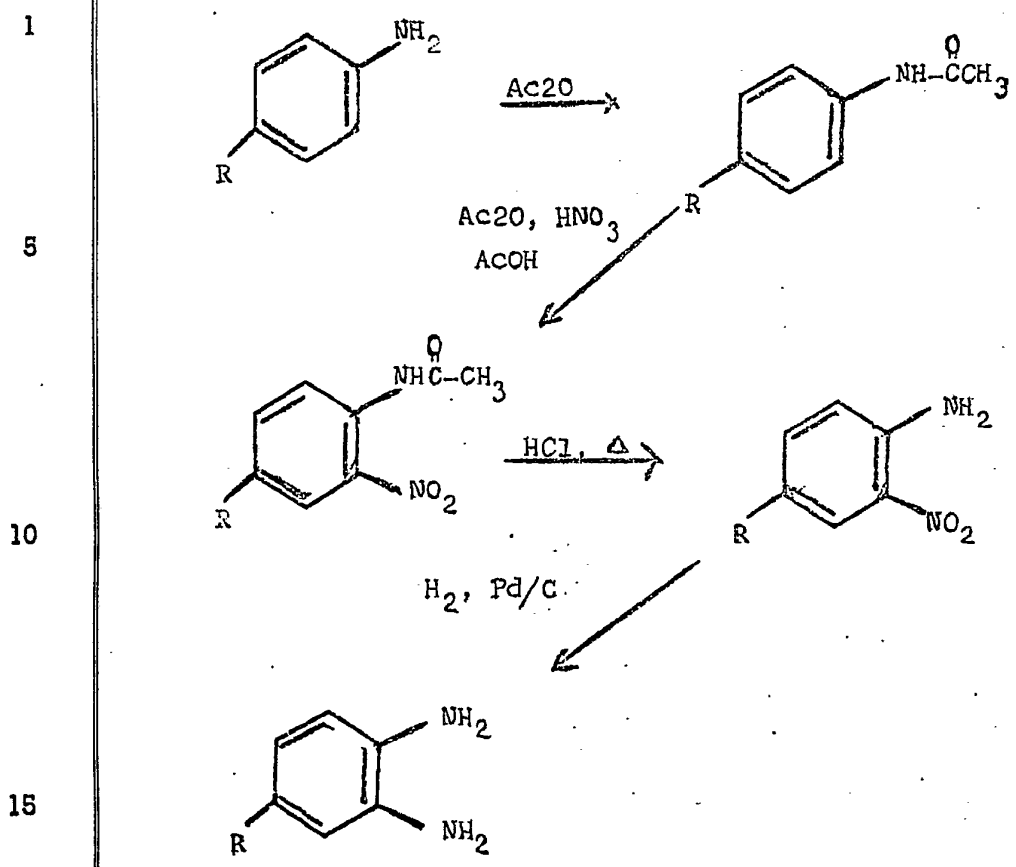
TABLA III

Porcentajes de cambio

<u>Periodo de tiempo</u>	<u>Despierto</u>	<u>OLS</u>	<u>RMO</u>
Primeras 2 1/2 hrs.	-13	+49	+91
Primeras 5 horas	-18	+35	+39
Total de 7 1/2 hrs.	-11	+18	+25

Los compuestos que se emplean como materiales de partida se preparan por medio de procedimientos convencionales y algunos son comercialmente obtenibles. Aquellos materiales de partida que son o-fenilendiaminas se preparan de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

10 25 311
20 DIC 1974
BIBLIOTECA
MEXICO



Una preparación representativa es la siguiente:

20 Se añadió en porciones p-trifluorometilanilina (50
gramos) a 100 gramos de anhídrido acético. La temperatura
se elevó considerablemente. Después de dejarlo reposar du-
rante 1 hora, la solución se vació dentro de 500 mililitros
de agua. La mezcla resultante se calentó en un baño de va-
por con agitación ocasional para descomponer el exceso de
25 anhídrido, y luego se enfrió durante toda la noche. El pro-
ducto de p-trifluorometilacetanilida se separó por filtra-
ción y se recristalizó de etanol y agua.

30 Se añadió en porciones una mezcla de ácido nítrico -
fumante (1,4 mililitros) y ácido acético (2 mililitros) a
una solución agitada a 0°C de p-trifluorometilacetanilida

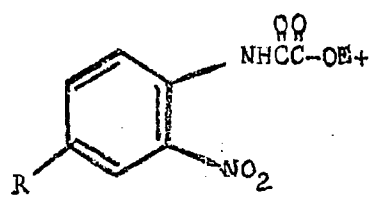


1 (4,0 gramos) en anhídrido acético (4,2 mililitros) y ácido
 acético (4,4 mililitros). Se dejó elevar la temperatura len-
 tamente hasta 25°C. Subsecuentemente la mezcla de reacción
 se vació dentro de 100 mililitros de agua. Se asentó el
 5 aceite pero no cristalizó. La mezcla se extrajo con éter y
 se evaporó, dejando 2'-nitro-4'-trifluorometilacetanilida
 como un aceite oscuro.

Este aceite se usó directamente en la reacción siguien-
 te. Se reflujo durante 1 hora en una mezcla de 50 milili-
 10 tros de ácido clorhídrico 6N y 15 mililitros de etanol. La
 mezcla de reacción se enfrió después, se neutralizó y se
 extrajo con acetato de etilo. La descoloración, el secado
 sobre sulfato de sodio y la evaporación dió la 2-nitro-4-
 trifluorometil-anilina. Su identidad se confirmó por medio
 15 del especto IR.

La 2-nitro-4-trifluorometil-anilina se hidrogenó en
 100 mililitros de etanol sobre 500 miligramos de paladio
 sobre carbón al 5 % hasta que cesó la absorción del gas.
 La mezcla de reacción se filtró y se evaporó, produciendo
 20 la 4-trifluorometil-o-fenilendiamina, punto de fusión 55-57°C.

Aquellos materiales de partida que tienen la fórmula

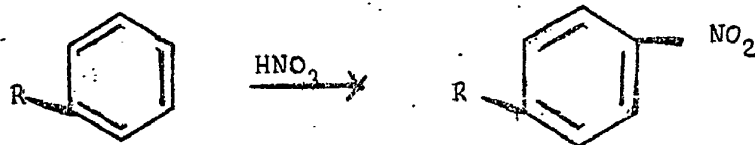


25 Se prepararon por medio del siguiente esquema de reac-
 ción:

30 ---

20 DEC 1972

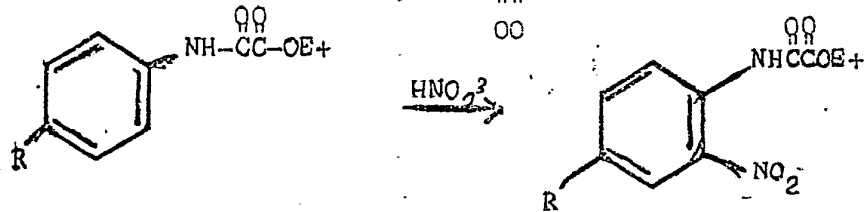
1



5

1) (H)
2) ClCCOE+

10



15

En una preparación representativa se preparó N-(4-difluorometil-2-nitrofenil) oxamida de etilo como se describe enseguida:

20

Se hidrogenó fluoruro de p-nitrobenzilo (5 gramos) (preparado por la reacción de p-nitrobenzilaldehído con SF₄/HF) sobre 200 miligramos de óxido de paladio en 50 mililitros de etanol. Se eliminó el catalizador por filtración y el etanol por evaporación. El residuo se disolvió en 50 mililitros de éter frío; a esta solución se añadió una solución de cloruro de etiloxalilo (7 mililitros) en 25 mililitros de éter. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo, el producto deseado de N-(p-difluorometilfenil) oxamida de etilo, se recristalizó de una mezcla de etanol y agua, punto de fusión 110-114°C.

25

30

Se disolvió la N-(p-difluorometilfenil) oxamida de etilo (1 gramo) en 4 mililitros de ácido acético y 4 mililitros de anhídrido acético, y la mezcla se enfrió entre aproxi-

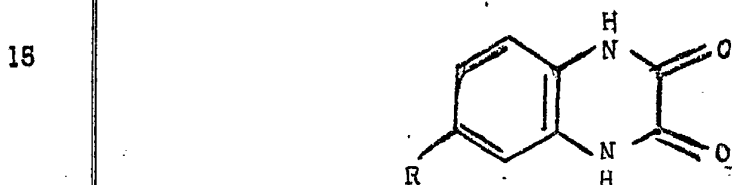


1 mádamamente 0 y 5º C. Se añadió en porciones a la so-
lución enfriada ácido nítrico fumante (1 mililitro) mezcla-
do con ácido acético (2 mililitros). Se añadió 1 hora des-
pués 1 mililitro adicional de 'ácido acético fumante. 2
5 horas después de la adición inicial, la mezcla de reacción
se vació en agua, y el producto de N-(4-difluorometil-2-
nitrofenil)-oxamida de etilo se recogió, se lavó y se re-
cristalizó de una mezcla de etanol y agua, punto de fusión
113-115º C-

10 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos
de quinoxalindiona sustituidos de la fórmula



20 donde R es fluoroalquilo que tiene de C₁ a C₂, y las
sales de metal alcalino y de metal alcalinotérreo farma-
céuticamente aceptables, caracterizado en que se condensa
la o-fenilendiamina correspondientemente sustituida con un
oxalato; y si se desea se convierte a la forma de sal.

25 2. El procedimiento de la reivindicación 1, caracte-
rizado en que el oxalato es oxalato de etilo.

3. El procedimiento de las reivindicaciones 1 ó 2 pa-
ra la preparación de la 6-trifluorometil-2(1H), 3(4H)-qui-
noxalindiona caracterizado en que se condensa la 4-trifluo-
rometil-o-fenilendiamina con oxalato de etilo.

30 4. El procedimiento de las reivindicaciones 1 ó 2 para
la preparación de la sal monopotásica de 6-trifluorometil-



1

2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona caracterizado en que se condensa la 4-trifluorometil-o-fenilendiamina con oxalato de etilo; y se convierte a la forma de su sal de potasio.

5

5. El procedimiento de las reivindicaciones 1 ó 2, para la preparación de la 6-pentafluoroetil-2(1H), 3(4H)-quinoxalindiona caracterizado en que se condensa la 4-pentafluoroetil-o-fenilendiamina con oxalato de etilo.

10

6. El procedimiento de las reivindicaciones 1 ó 2, para la preparación de la 6-difluorometil-2-(1H), 3(4H)-quinoxalindiona caracterizado en que se condensa la 4-difluorometil-o-fenilendiamina con oxalato de etilo.

15

7. El procedimiento de las reivindicaciones 1 ó 2, para la preparación de la 6-fluorometil-2-(1H), 3(4H)-quinoxalindiona caracterizado en que se condensa la 4-fluorometil-o-fenilendiamina con oxalato de metilo.

20

8. El procedimiento de las reivindicaciones 1 ó 2, para la preparación de la 6-(1,1-difluoroetil)-2(1H)-3(4H)-quinoxalindiona caracterizado en que se condensa la 4-(1,1-difluoroetil)-o-fenilendiamina con oxalato de etilo.

25

9. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE QUI-
NOSALINDIONA SUSTITUIDOS.

30

Rg



20

1

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

5

Madrid, 20 de Diciembre de 1.974
BERNARDO UNGRIA

P.P. *[Handwritten signature]*

[A long, diagonal handwritten line or signature stroke]

10

15

20

25

30

[Handwritten signature or initials]