



ESPAÑA

433.593

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ AI
	433.593	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	4-1-1975	

P.- 59.413

PATENTE DE INVENCION

⑨ PRIORIDADES:	⑫ FECHA	⑬ PAIS
⑪ NUMERO		
431.170	7-1-74	EE.UU.

⑭ FECHA DE PUBLICIDAD	⑮ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑯ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D, A61K	

⑰ TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL 1,4-DIOXIDO DE QUINOXALIN-2-CARBOXAMIDA".

⑱ SOLICITANTE (S)

PFIZER INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América.

⑲ INVENTOR (ES)

James William McFarland.

⑳ TITULAR (ES)

㉑ REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

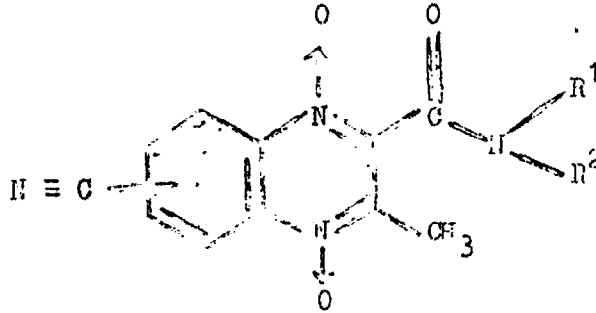
715013

Esta invención se relaciona con ciertos compuestos químicos novedosos que tienen propiedades antibacterianas útiles, y que son también valiosos debido a su actividad estimulante de crecimiento en los animales. Más específicamente, estos nuevos compuestos químicos se identifican como derivados del 1,4-dióxido de quinoxalin-2-carboxamida, que llevan un sustituyente de ciano en el anillo de benceno fundido, que llevan un grupo metilo en el sitio del C-3 y que llevan opcionalmente sustituyentes en el nitrógeno de carboxamida.

Los 1,4-dióxidos de quinoxalina son una clase bien conocida de compuestos químicos, algunos de los cuales se dan a conocer como teniendo propiedades antibacterianas y/o como siendo útiles como agentes estimulantes del crecimiento en los animales. La Patente Norteamericana Número 3,660,398 y la Patente Británica Número 1,308,370 ambas dan a conocer los 1,4-dióxidos de quinoxalin-2-carboxamida y se describen en particular una variedad de compuestos que llevan sustituyentes en la posición 5, 6, 7 u 8. Sin embargo, ninguna de las citadas patentes da a conocer los 1,4-dióxidos de quinoxalin-2-carboxamida, con un sustituyente de ciano en el anillo benceno

fundido. Landquist y Stacey en el Diario de la Sociedad Química (Londres), 2822 (1953), describen la preparación del 1,4-dióxido de 6-ciano-2,3-dimetil-quinoxalina.

Un objeto de la presente invención es proporcionar 1,4-dióxidos de quinoxalina novedosos de la fórmula:



...I

y las sales de adición de ácido de los mismos;

en donde el sustituyente de ciano está en la posición 6 o 7;

y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> cada uno se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> cada uno es alquilo que tiene de uno a tres átomos de carbono;

los 1,4-dióxidos de quinoxalina son valiosos como agentes antibacterianos y como estimulantes del crecimiento en los animales.

Un grupo preferido de 1,4-dióxidos de quinoxalina de esta invención es el grupo de compuestos de la Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> cada uno es alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono.

Un grupo preferido adicional de 1,4-dióxidos de quinoxalina de esta invención, es el grupo de compuestos de la Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno.

Los compuestos de la presente invención que son notables con respecto a sus propiedades antibacterianas y estimulantes del crecimiento, son los siguientes congéneres:

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N,N-3-trimetilquinoxalin-2-carboxamida,

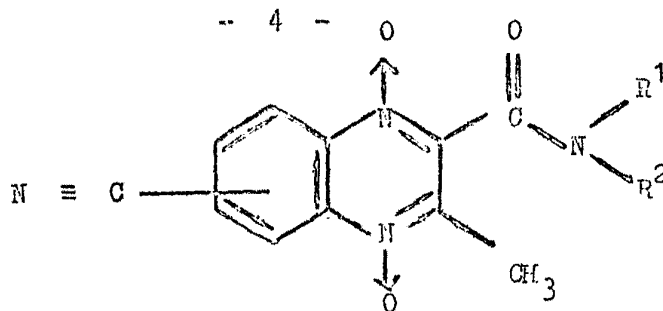
1,4-dióxido de 6(7)-ciano-3-metilquinoxalin-2-carboxamida,

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-3-dimetilquinoxalin-2-carboxamida,

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-etil-3-metilquinoxalin-2-carboxamida, y

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-(2-(N,N-dimetilamino)etil)-3-metilquinoxalin-2-carboxamida.

Por lo general, un aspecto de la invención estriba en un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula



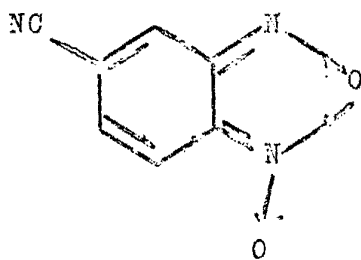
y las sales de adición de ácido del mismo;

en donde el constituyente de ciano está en la posición 6 o 7;

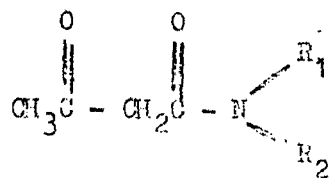
y  $R^1$  y  $R^2$  cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, 2-hidroxietilo, 3-hidroxi-propilo,  $CH_2CH_2NR^3R^4$  o  $CH_2CH_2CH_2NR^3R^4$ ;

en donde  $R^3$  y  $R^4$  cada uno es alquilo que tiene de uno a tres átomos de carbono, caracterizado por

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



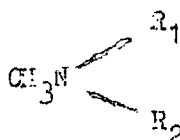
(i) con un compuesto de la fórmula



o una enamina del mismo

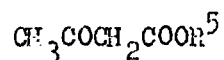
en donde  $R_1$  y  $R_2$  son como se ha definido en lo que antecede;

(ii) con dicetona y un compuesto de la fórmula



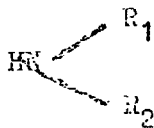
en donde  $R_1$  y  $R_2$  son como se ha definido en lo que antecede;

(iii) con un éster acetoacético de la fórmula



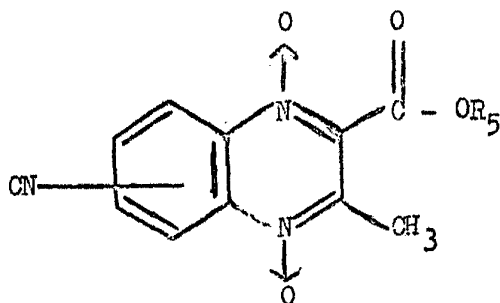
en donde  $R^5$  es alquilo inferior, fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido, los grupos sustituidos tienen hasta 3 mitades que se seleccionan de alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, nitro, cloro, bromo o flúor

y una amina de la fórmula

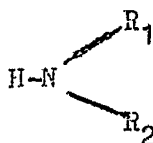


en donde  $R_1$  y  $R_2$  son como se ha definido en lo que antecede;

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



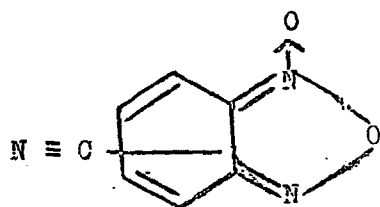
en donde  $R_5$  es alquilo inferior, fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido, los grupos sustituidos tienen hasta 3 mitades que se seleccionan de alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, nitro, cloro, bromo o fluor, con una amina de la fórmula



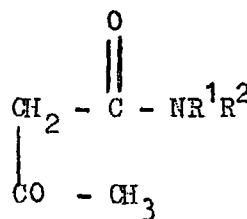
en donde  $R_1$  y  $R_2$  son como se ha definido en lo que antecede; y, si se desea, preparar las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como se ha indicado en lo que antecede, un objeto de esta invención es proporcionar 1,4-dióxidos de quinoxalina novedosos y útiles de la Fórmula I, y los 1,4-dióxidos de quinoxalina pueden sintetizarse rápida y convenientemente mediante un método que se discutirá y describirá en detalle a continuación. Este método consiste de la reacción del 1-óxido de 5-cianobenzofurazano (II) con una acetoacetamida de la Fórmula II, en presencia de un catalizador básico, en donde

$R^1$  y  $R^2$  son como se ha definido anteriormente. La reacción normalmente se lleva a cabo poniendo en contacto los reactivos en un sistema de solvente apropiado, a una temperatura dentro de la escala de aproximadamente  $0^\circ \text{C}$ ., a aproximadamente  $100^\circ \text{C}$ ., y de preferencia dentro de la escala de aproximadamente  $20^\circ \text{C}$ ., a aproximadamente  $60^\circ \text{C}$ .



II



III

Los solventes apropiados son aquellos que servirán para disolver, por lo menos, uno de los reactivos, y no interaccionarán perjudicialmente ni con los reactivos de partida ni con el producto. Los ejemplos de dichos solventes son los hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter de dietilo, tetrahidrofurano, dioxano y éteres de dialquilo de etilenglicol, propilenglicol y dietilenglicol; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano; amidas terciarias tales como N, N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; acetonitrilo; y mezclas de estos solventes.

El periodo de tiempo para la reacción varía de acuerdo con un número de factores, tales como la reactividad y concentración de los reactivos, y la temperatura de reacción. Como se apreciará por aquellas personas expertas en el ramo, la reacción continúa más rápidamente a temperaturas más elevadas y se usan periodos de tiempo de reacción relativamente cortos, mientras que a temperaturas más bajas, la reacción continúa más lentamente y se requieren periodos de tiempo de reacción más prolongados, a fin de obtener un buen rendimiento del producto. Teniendo en cuenta estos factores, cuando se trabaja a temperatura de aproximadamente 25° C., se usan típicamente periodos de tiempo de reacción de varias horas, por ejemplo de aproximadamente dos horas hasta aproximadamente veinticuatro horas.

Una amplia variedad de catalizadores básicos son ventajosos en este procedimiento, y los ejemplos representativos de las bases que se usan son amoníaco; aminas primarias, tales como metilamina, etilamina, butilamina, ciclohexilamina, anilina y bencilamina; aminas secundarias, tales como dietilamina, dimetilamina, morfolina, piperidina, N-metilanilina y pirrol; aminas terciarias, tales como trietilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetanilina, piridina y quinolina; alcóxidos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y etóxido de potasio; hidróxidos, tales como hidróxido de sodio, potasio y calcio; e hidruros, tales como hidruro de sodio y de potasio.

La cantidad del catalizador básico que se usa no es crítica, ni pueden utilizarse cantidades tan pequeñas así como de aproximadamente 0.01 equivalente molar hasta un exceso molar varias veces mayor, basándose en el 1-óxido benzofurazano, La cantidad preferida normalmente es de aproximadamente 0.1 a 1.0 equivalentes molares. En aquellos casos en donde el catalizador básico es un líquido a la temperatura de reacción, se puede usar en un exceso suficiente, de manera que la adición de solvente adicional no sea necesario, si es que se desea.

Los compuestos de la Fórmula II y de la Fórmula III normalmente se ponen en contacto en proporciones aproximadamente equimolares, aún cuando el uso de un exceso de cualquiera de los componentes conducirá satisfactoriamente a la formación de los compuestos de la Fórmula I. Si se desea, en aquellos casos en donde es un líquido a la temperatura de reacción, el compuesto de la Fórmula III puede servir como el solvente de la reacción.

Los productos del procedimiento presente se aíslan del medio de reacción mediante métodos normales. Por ejemplo, en aquellos casos en donde el producto se precipita durante la reacción, puede recuperarse simplemente mediante filtración. Alternativamente, cuando el producto no se precipita de manera espontánea, frecuentemente puede inducirse a precipitarse al final de la reacción mediante dilución del medio de reacción con una sustancia no solvente, tal como hexano o agua. Un mé-

todo adicional para la recuperación del producto involucra la remoción de los solventes mediante evaporación, seguida por separación del producto crudo obtenido de esta manera entre agua y un solvente orgánico inmiscible en agua. Después de la separación de las dos fases, la fase que contiene el producto se evapora para rendir el producto.

Las acetoacetamidas de la Fórmula III pueden prepararse rápida y convenientemente mediante reacción del diceteno con una amina apropiada de la Fórmula  $\text{NHR}^1\text{R}^2$ , de acuerdo con los métodos bien conocidos (véase R.N. Lacey, "Avances en la Química Orgánica, Métodos y Resultados", Interscience Publishers, Inc., Nueva York, 1960, Volumen II, páginas 248 a 249).

Una variable que algunas veces se usa en el método para la preparación de los compuestos de la Fórmula I, involucra usar una secuencia de dos pasos que consiste de:

(1) hacer reaccionar el diceteno con la amina apropiada en un solvente que se selecciona de aquellos enumerados en lo que antecede; y

(2) tratar la solución del derivado de acetoacetamida producido de esta manera directamente con 1-óxido de 5-ciano-benzofurazano. Se usan los mismos periodos de tiempo de reacción y temperaturas de reacción que se han indicado anteriormente, en el segundo paso de esta secuencia. Cuando esta variable específica se utiliza, el catalizador básico puede añadirse separadamente, antes del segundo paso, o de manera alternativa

es conveniente utilizar simplemente en el primer paso, una cantidad de amina de la Fórmula  $NHR^1R^2$  en exceso de la cantidad de diceteno que se ha añadido. De esta manera, hay presente amina sin reaccionar para que actúe como un catalizador para el segundo paso.

Una variable adicional que, algunas veces se utiliza en el método empleado para la preparación del os compuestos de la Fórmula I, involucra reemplazar el componente de acetoacetamida mediante una cantidad equimolar de enamina que se forma mediante reacción de la acetoacetamida con una amina primaria, de preferencia una amina secundaria. Estas enaminas se preparan mediante métodos bien conocidos (por ejemplo, consúltese de Szmuszkovicz, "Avances en Química Orgánica, Métodos y Resultados", Interscience Publishers, Inc., Nueva York, 1963, Volumen IV, páginas 1 a 113), y los ejemplos típicos de las aminas que pueden usarse son morfolina, pirrolidina, piperidina, H-metilciclohexilamina y dialquilaminas, tales como dimetilamina, dietilamina y dibutilamina. Cuando esta última variable se emplea, no es necesario añadir un catalizador básico, además de la amina involucrada en la formación de la enamina.

Una variable todavía adicional que algunas veces se utiliza en el método empleado para la preparación de los compuestos de la Fórmula I, involucra reemplazar el compuesto de acetoacetamida de la Fórmula III por un equivalente funcional,

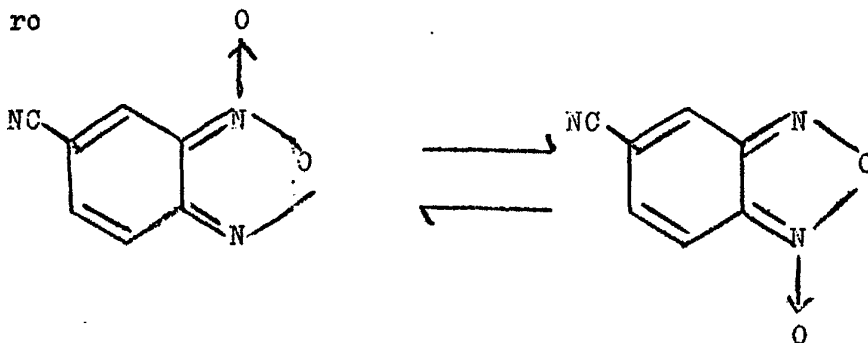
tal como una mezcla de una amina de la fórmula  $\text{HNR}^1\text{R}^2$  y un éster acetoacético de la fórmula  $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOR}^5$ , en donde  $\text{R}^5$  es alquilo inferior, fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido, los grupos sustituidos se substituyen hasta con tres mitades que se seleccionan de alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, nitro, cloro, bromo y fluor. Usando esta variable específica es usual el utilizar el éster y la amina en proporciones aproximadamente equimolares, pero puede usarse satisfactoriamente un exceso de cualesquiera de los componentes. Cuando se usa un exceso de la amina de la fórmula  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ , normalmente no es necesario añadir un catalizador básico adicional.

El 1-óxido de 5-cisnobenzofurazano se prepara de 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo mediante tratamiento con una fuente o procedencia de ion de azida, seguido por pirólisis del 4-azido-3-nitrobenzonitrilo producido de esta manera. La formación del 4-azido-3-nitrobenzonitrilo se logra haciendo reaccionar cantidades prácticamente equimolares del 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo con una fuente de ión de azida en un solvente orgánico polar, tal como por ejemplo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido o un alcohol inferior, tal como metanol, etanol ó isopropanol; a una temperatura dentro de la escala de aproximadamente 0° C., a aproximadamente 30° C., durante un periodo de varias horas, por ejemplo, de aproximadamente cuatro

horas a aproximadamente veinticuatro horas. Las fuentes de ión de azida que son las que se usan típicamente, son las sales de metal del ácido hidrazóico, tales como azida de sodio y azida de potasio; azida de amonio, sales de amina del ácido hidrazóico, tales como azida de etilamonio, azida de dibutilamonio, azida de morfolino, azida de trietilamonio, azida de piridinio y azida de N,N-dimetilanilinio; y azidas de tri(alquilo inferior)sililo, tales como azida de trimetilsililo y azida de trietilsililo. La conversión en el 1-óxido de benzofurazano puede lograrse simplemente calentando la solución de 4-azido-3-nitrobenzonitrilo producido de esta manera. Se utilizan comúnmente para este segundo paso, temperaturas dentro de la escala de aproximadamente 40° C., a aproximadamente 160° C., y de preferencia de aproximadamente 60°C., a aproximadamente 100° C., y usualmente se requieren unas cuantas horas por ejemplo, de aproximadamente dos horas a aproximadamente diez horas, cuando la temperatura queda dentro de la escala de aproximadamente 60° C., a aproximadamente 100° C. El 1-óxido de 5-cianobenzofurazano puede aislarse mediante la remoción del solvente mediante evaporación. Una variable alternativa que puede usarse en este procedimiento, cuando la formación del 4-azido-3-nitrobenzonitrilo se lleva a cabo en un solvente orgánico miscible en agua. Por lo tanto, cuando la conversión en el 4-azido-3-nitrobenzonitrilo se completa, el medio de reacción se diluye con un exceso de agua y

luego el producto se extrae en un solvente orgánico inmiscible en agua. La solución del 4-azido-3-nitrobenzonitrilo obtenido de esta manera se calienta luego para efectuar la pirólisis, exactamente tal y como se ha descrito en lo que antecede, y el solvente luego puede removerse mediante evaporación para rendir el 1-óxido de cianobenzofurazano. Los solventes inmiscibles en agua apropiados útiles en esta variable son los ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; e hidrocarburos clorados, tales como cloroformo y cloruro de metileno.

Aun cuando el 1-óxido de cianobenzofurazano se denomina el 5-isómero, de hecho, existe como una mezcla tautomérica dinámica, cuando contiene, tanto el 5-isómero como el 6-isómero



Además, debido a la existencia de este equilibrio tautomérico en el material de partida, el método anteriormente descrito en la preparación de los compuestos de la Fórmula I, produce una mezcla de 1,4-dióxidos de 6- y 7-cianoquinoxalina.

La relación de los isómeros que se obtiene, varía de acuerdo con un número de factores, tales como por ejemplo, la estructura de los reactivos, la temperatura de la reacción, el solvente de reacción y el método que se seleccionan para el aislamiento del producto. En algunos casos se obtienen cantidades apreciables de ambos isómeros, mientras que en otros casos, un isómero parece ser que predomina pronunciadamente. Si se desea, la mezcla de los dos isómeros puede separarse en sus componentes mediante métodos convencionales, tales como por ejemplo, cristalización fraccional o cromatografía. La identificación de los isómeros no se ha completado en la mayoría de los casos y la nomenclatura usada en esta especificación para los 1,4-dióxidos de quinoxalina antibacterianos se destina a comparar el 6- o el 7-isómero, o una mezcla de los mismos.

La actividad antibacteriana in vitro de los 1,4-dióxidos de quinoxalina de la presente invención, puede demostrarse mediante la técnica de dilución en serie de dos veces convencional en un caldo de Infusión de Cerebro-Corazón (Difco). El caldo se inocula con bacterias, y con el 1,4-dióxido de quinoxalina de prueba, y luego se incuba durante la noche bajo condiciones anaeróbicas. Al día siguiente, la prueba puede leerse visualmente. La concentración inhibitoria mínima (CIM) del compuesto de prueba, es la concentración más baja que impide la turbidez, es decir, que impide el crecimiento del mi-

croorganismo. Las actividades in vitro de un número de compuestos de la presente invención se muestran en el Cuadro I.

Los 1,4-dióxidos de quinoxalina de esta invención muestran también actividad antibacteriana in vivo. Al determinar dicha actividad, el compuesto de prueba se administra a los ratones que se han infectado por un inóculo intraperitoneal de bacterias patogénicas. El compuesto de prueba se administra usando un régimen de dosificación múltiple, y usando la vía, ya sea oral (PO) o subcutánea (SC). El inóculo de la bacteria varía desde una a aproximadamente diez veces la cantidad necesaria para exterminar 100 por ciento de los ratones, bajo las condiciones de la prueba. Al final de la prueba, la actividad de un compuesto se calcula contando el número de supervivientes entre los animales tratados. Los resultados se proporcionan asimismo, en el Cuadro I, en donde se presenta la capacidad de los compuestos para proteger a los ratones contra la provocación letal de Streptococcus pyogenes o de Escherichia coli.

Compuesto	CUADRO I		Porcentaje de protección*		
	CIM (microgramos/ mililitro)				
	Strep pyogenes	Esch. coli	Strep. pyogenes		Esch. coli
			SC	PO	SC
1,4-dióxido de 6(7)-ciano-3-metil- quinoxalin-2-carbox- amida	< 0.39	< 0.39	100	90	80

CUADRO I (continuación)

Compuesto	CIM (microgramos/ mililitro)		Porcentaje de protec- ción*		
	<u>Strep. pyogenes</u>	<u>Esch. coli</u>	<u>Strep. pyogenes</u>		<u>Esch. coli</u>
			SC	PO	SC
1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-3- dimetilquinoxalin- 2-carboxamida	0.78	< 0.39	100	100	90
1,4-dióxido de 6(7) ciano-N,N-3-trime- tilquinoxalin-2-car- bosamida	< 0.39	6.25	100	90	0
1,4-dióxido de 6(7) ciano-N-etil-3-metil- quinoxalin-2-carbo- xamida	< 0.39	1.56	100	100	0
1,4-dióxido de 6(7)- ciano-N-(2-hidroxi- etil)-3-metilquinoxalin-2- carboxamida	6.25	6.25	90	100	30
1,4-dióxido de 6(7)- ciano-N-(2-N-N- dimetilamino/etil)-3- metilquinoxalin-2- carboxamida	< 0.39	3.12	70	100	0

\* La dosificación del compuesto de prueba en los estudios de protección usando Strep. pyogenes es de 50 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo, y usando E. coli es de 25 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo.

Los compuestos de la Fórmula I, en donde ya sea R<sup>1</sup> o

$R^2$  es ya sea  $CH_2CH_2NR^3R^4$  ó  $CH_2CH_2CH_2NR^3R^4$ , forman las sales de adición de ácido y todas las citadas sales de adición de ácido deben considerarse dentro del alcance y mira de esta invención. Las sales se preparan mediante métodos bien conocidos, tales como por ejemplo, combinando una solución del 1,4-dióxido de quinoxalina básico en un solvente apropiado (v.gr., agua, acetona, metanol, etanol o butanol) con una solución que contiene un equivalente molar del ácido apropiado. Si la sal se precipita, se recupera mediante filtración. Alternativamente, puede recuperarse mediante evaporación del solvente o en el caso de soluciones acuosas, mediante liofilización. Aún cuando, si se propone usar un método terapéutico para un compuesto de la presente invención, es preferible usar una sal farmacéuticamente aceptable, que pueden utilizarse para una variedad de otros objetos, sales que no sean éstas. Dichos objetos incluyen aislar y purificar los compuestos específicos, e interconvertir las sales farmacéuticamente aceptables con sus duplicados que no son sales. Son particularmente valiosas las sales de sulfato, hidrocioruro, hidrobromuro, nitrato, fosfato, citrato, tartrato, pamoato, amsonato, perclorato, sulfosalicilato y p-toluensulfonato.

La actividad antibacteriana in vitro de los 1,4-dióxidos de quinoxalina de esta invención, los hace valiosos como agentes antimicrobianos industriales, por ejemplo en el tratamiento del agua, el control de cieno, la conservación de

pintura y la conservación de madera, así como para aplicación tópica como desinfectantes. En el caso en que estos compuestos se usan para aplicación tópica, frecuentemente es conveniente mezclar el ingrediente activo con un portador no tóxico, tal como un aceite vegetal o mineral, o una crema emoliente. De manera semejante, pueden disolverse o dispersarse en diluyentes o solventes líquidos, tales como agua, alcanoles, glicoles o mezclas de los mismos. En la mayoría de los casos, es apropiado emplear concentraciones de ingredientes activos de aproximadamente 0.01 por ciento a aproximadamente 10 por ciento en peso, basándose en la composición total.

La actividad in vivo de los compuestos de 1,4-dióxido de quinoxalina de esta invención los hace útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas en los animales, y son especialmente valiosos como estimulantes del crecimiento de animales, particularmente en cerdos ganado vacuno y aves de corral. Cuando se usan en animales para estos objetos, los compuestos pueden administrarse oral o parenteralmente, es decir, intramuscular, subcutánea o intraperitonealmente, a una dosificación de aproximadamente 1 miligramo por kilogramo de peso de cuerpo hasta aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo. Sin embargo, por lo general, se encontrará que será suficiente una dosificación dentro de la escala de aproximadamente 5 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo hasta aproximadamente 50 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo. Los

compuestos pueden administrarse sólo, o pueden combinarse con varios diluyentes y portadores, de acuerdo con la práctica veterinaria normal.

Cuando se propone el uso parenteral de los compuestos de esta invención, se pueden combinar con vehículos tales como agua, salina isotónica, dextrosa isotónica, solución de Ringer o diluyentes no acuosos, tales como aceites vegetales (aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de maíz) o dimetilsulfóxido. Los agentes amortiguadores o estabilizadores, anestésicos locales y/o las sales inorgánicas, se añaden por lo general, para proporcionar propiedades farmacológicas deseables.

En el caso de uso oral, los 1,4-dióxidos de quinoxalina de esta invención, pueden combinarse con varios diluyentes, incluyendo diluyentes acuosos, diluyentes no acuosos y diluyentes sólidos en la forma de cápsulas, pastillas, comprimidos, trociscos, mezclas secas, suspensiones, soluciones y dispersiones.

Una aplicación particularmente valiosa de los compuestos de esta invención es como estimulantes del crecimiento de animales. La adición de un nivel bajo de uno o más de los 1,4-dióxidos de quinoxalina descritos en la presente, a la dieta de animales saludables, tanto rumiantes como no rumiantes, de manera tal que estos animales reciben el producto a través de un periodo de tiempo prolongado, a un nivel de aproximadamente

\*

- 21 -

1 parte por millón a aproximadamente 100 partes por millón y por lo general, de aproximadamente 5 partes por millón a aproximadamente 50 partes por millón, que se mezcla con sus alimentos, especialmente a través de una porción predominante de su periodo de crecimiento activo, da por resultado la aceleración del regimen de crecimiento y mejora la eficiencia de alimento (el número de kilogramos de alimento requeridos para producir un aumento de peso por kilogramo). Los Ejemplos de los animales que pueden tratarse de esta manera, son aves de corral (pollos, patos, pavos), ganado vacuno, ovejas, perros, gatos, cerdos, ratas, ratones, caballos, cabras, mulas, conejos, visón, etc. Los efectos ventajosos en el regimen de crecimiento y la eficiencia del alimento son superiores a aquellos que se obtienen normalmente con dietas nutritivas completas, que contienen todos los productos nutritivos, vitaminas, minerales y otros factores que se sabe que se requieren para el crecimiento saludable máximo de dichos animales. Los animales, por lo tanto, logran un tamaño para venta en el mercado más rápidamente y con menor cantidad de alimento. Los 1,4-dióxidos de quinoxalina pueden mezclarse con el alimento del animal o pueden administrarse en una cantidad equivalente mediante la ración de agua del animal.

Los siguientes Ejemplos se proporcionan únicamente para objetos de ilustración.

EJEMPLO I

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-3-metilquinoxalin-2-carbox-  
amida

Una solución agitada de 500 miligramos (0.0031 moles) de 1-óxido de 5-cianobenzofurazano y 310 miligramos (0.0031 moles) de acetoacetamida (Chick and Wilsmore, Diario de la Sociedad Química, Londres, 1978 [19107]) en 10 mililitros de tetrahidrofurano se enfrió a temperatura de 5° C., y luego se trata con 4 gotas de metilamina acuosa al 40 por ciento, añadiéndose una gota del catalizador cada hora durante las primeras cuatro horas. La mezcla de reacción luego se agita durante la noche a temperatura ambiente, a través de cuyo periodo de tiempo aparece un material, precipitado cristalino. El material precipitado se filtra, y se lava con tetrahidrofurano para proporcionar 410 miligramos (rendimiento del 54 por ciento) de 1,4-dióxido de 6(7)-ciano-3-metilquinoxalin-2-carboxamida, de temperatura de fusión de 232° a 236° C., (con descomposición).

Análisis

Calculado para  $C_{11}H_8N_4O_3$  (porcentaje): C, 54.1; H, 3.3; N, 22.9

Encontrado (porcentaje): C, 53.8; H, 3.4; N, 22.4.

EJEMPLO II

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N,N-3-trimetilquinoxalin-2-carboxamida

Quando 1.61 gramos (0.01 mol) del 1-óxido de 5-ciano-benzofurazano reacciona con 1.29 gramos (0.01 mol) de N,N-dimetilacetoacetamida, de conformidad con el procedimiento del Ejemplo I, se obtienen 1.07 gramos (rendimiento del 40 por ciento) de 1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N,N-3-trimetilquinoxalin-2-carboxamida, de temperatura de fusión de 186° a 190°C.

Análisis

Calculado para  $C_{13}H_{12}N_4O_3$  (porcentaje): C, 57.4; H, 4.5; N, 20.6  
Encontrado (porcentaje): C, 56.8; H, 4.5; N, 20.5.

EJEMPLO III

Se repite el procedimiento del Ejemplo I con la excepción de que la acetoacetamida usada en el mismo, se reemplaza por una cantidad equimolar de N-metilacetoacetamida, N-etilacetoamida, N-(n-butil)acetoacetamida, N,N-dietilacetoacetamida y N-metil-N-(n-propil)acetoacetamida, respectivamente, para producir:

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N,3-dimetilquinoxalin-2-carboxamida,

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-etil-3-metilquinoxalin-2-

carboxamida,

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-(n-butil)-3-metil-  
quinoxalin-2-carboxamida,

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N,N-dietil-3-metilquinox-  
alin-2-carboxamida. y

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N,3-dimetil-N-(n-propil)-  
quinoxalin-2-carboxamida, respectivamente.

EJEMPLO IV

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N,3-dimetilquinoxalin-  
2-carboxamida

Una solución agitada de 0.84 gramos (0.01 mol) de diceteno en 50 mililitros de acetonitrilo se enfría a temperatura de 5°C., y luego a la misma, se añaden por gotas 2.3 mililitros (0.011 moles) de una solución de metilamina en metanol de concentración de 4.78N. La temperatura se mantiene a menos de 10° C., a través de la adición. Al final de la adición, la temperatura de la solución se vuelve a ajustar hasta 5° C., y luego se añade por gotas una solución de 1.61 gramos (0.01 mol) de 1-óxido de 5-cianobenzofurazano en 20 mililitros de acetonitrilo con enfriamiento suficiente para mantener la temperatura de reacción a menos de 10° C. Al final de esta última adición, la reacción se deja calentar a temperatura ambiente y luego se agita durante la noche. El

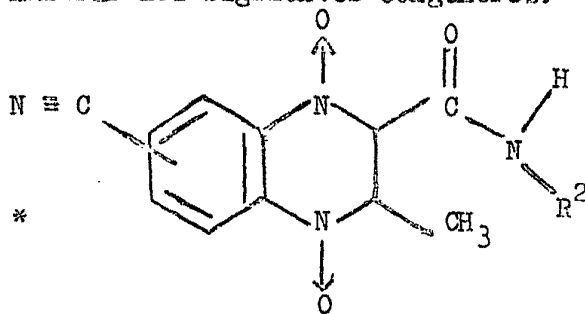
sólido que se precipita se filtra para proporcionar 1.3 gramos del producto crudo, de temperatura de fusión de 203° a 204° C. (con descomposición). La recristalización de este producto crudo de metanol suministra 0.65 gramos de 1,4-dióxido de 6(8)-ciano-N-3-dimetilquinoralin-2-carboxamida, que tiene una temperatura de fusión de 218° a 220° C.

Análisis

Calculado para  $C_{12}H_{10}N_4O_3$  (porcentaje): C, 55.8; H, 3.9; N, 21.7. Encontrado (porcentaje): C, 55.2; H, 4.1; N, 21.2.

EJEMPLO V

Se repite el procedimiento del Ejemplo IV, con la excepción de que la metilamina usada en el mismo, se reemplaza por una cantidad equimolar de la amina apropiada, para suministrar los siguientes congéneres:



R <sup>2</sup>	Temperatura de fusión (°C)	Análisis					
		Calculado (%)			Encontrado (%)		
		C	H	N	C	H	N
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	206-207	57.4	4.5	20.6	56.9	4.6	20.8
*CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	185-186	52.5	4.4	18.8	52.7	4.3	19.2
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N- (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	169-171	57.1	5.4	22.3	56.7	5.5	22.9

\* Este compuesto se aísla y se analiza como el hemidrato.

De manera semejante, cuando se repite el procedimiento del Ejemplo IV y el componente de metilamina se reemplaza por una cantidad equimolar de la amina apropiada, se producen los siguientes análogos:

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N, isopropil-3-metilquinoxalin-2-carboxamida,

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-sec-butil-3-metilquinoxalin-2-carboxamida,

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N,N-3-trimetilquinoxalin-2-carboxamida,

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N,N-di-n-butyl-3-metilquinoxalin-2-carboxamida,

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-(3-hidroxi-propil)-3-metilquinoxalin-2-carboxamida,

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-(2-[N,N-diethylamino]etil)-3-metilquinoxalin-2-carboxamida,

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-(2-[N,N-di-n-propilamino]-

etil)-3-metilquinoxalin-2-carboxamida,

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-(3- $\int$ N,N-dimetilamino $\int$ -propil)-3-metilquinoxalin-2-carboxamida,

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-(3-hidroxi-propil)-N-3-dimetilquinoxalin-2-carboxamida,

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-(2-hidroxi-etil)-N-n-butyl-3-metilquinoxalin-2-carboxamida,

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N,N-di(2-hidroxi-etil)-3-metilquinoxalin-2-carboxamida,

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-(2- $\int$ N,N-dimetilamino $\int$ -etil)-N,3-dimetilquinoxalin-2-carboxamida,

1,3-dióxido de 6(7)-ciano-N,N-di(2- $\int$ N,N-dimetilamino $\int$ -etil)-3-metilquinoxalin-2-carboxamida, y

1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-(3- $\int$ N,N-di-n-propil-amino $\int$ propil)-3-metilquinoxalin-2-carboxamida, respectivamente.

#### EJEMPLO VI

Hidrocioruro del 1,4-dióxido de 6(7)-ciano/N-(2- $\int$ N,N-dimetilamino $\int$ etil-3-metilquinoxalin-2-carboxamida

A 100 mililitros de ácido clorhídrico de concentración 0.2N, se añaden, con agitación, 3.15 gramos (0.01 mol) del 1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-(2- $\int$ N,N-dimetilamino $\int$ etil)-3-metilquinoxalin-2-carboxamida finamente molido, a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 5 minutos adicionales, la

mezcla de liofiliza para proporcionar el hidrocloreto del 1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-(2-[N,N-dimetilamino]etil)-3-metilquinoxalin-2-carboxamida, como un sólido.

#### EJEMPLO VII

p-toluensulfonato del 1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-(3-[N,N-dimetilamino]propil)-3-metilquinoxalin-2-carboxamida

A una solución de 329 miligramos del 1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-(3-[N,N-dimetilamino]propil)-3-metilquinoxalin-2-carboxamida, se añade por gotas, con agitación, a temperatura ambiente, una solución de 172 miligramos de p-toluensulfónico en 10 mililitros de etanol. La solución combinada luego se evapora hasta sequedad al vacío, dejando el p-toluensulfonato del 1,4-dióxido de 6(7)-ciano-N-(3-[N,N-dimetilamino]propil)-3-metilquinoxalin-3-carboxamida.

#### PREPARACION

##### 1-óxido de 5-cianobenzofurazano

Una solución agitada de 48.0 gramos (0.263 moles) de 4-cloro-3-nitrobenzocitrilo (Le Febvre y Turner, Diario de la Sociedad Química, Londres, 1113 [1927]) en 360 mililitros de dimetilsulfóxido se trata en porciones a temperatura ambiente

con 17.0 gramos (0.263 moles) de azida de sodio. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se vacía en 2,400 mililitros de agua. La solución acuosa obtenida de esta manera se extrae con 1,000 mililitros de acetato de etilo, y luego el extracto orgánico se lava con agua y luego se seca usando sulfato de sodio anhidro. La solución seca se concentra hasta aproximadamente la mitad de su volumen al vacío, y luego se calienta a reflujo durante 3 horas. En este punto, la solución de acetato de etilo se enfría a temperatura ambiente y luego la remoción del solvente mediante evaporación al vacío, proporciona 41.2 gramos (rendimiento del 97 por ciento), del 1-óxido de 5-cianobenzofurazano, de temperatura de fusión de 73° a 76° C.

Análisis

Calculado para  $C_7H_3N_3O_2$  (porcentaje): C, 52.2; H, 1.9; N, 26.1.

Encontrado (porcentaje): C, 52.1; H, 2.3; N, 25.8.

1

REIVINDICACIONES

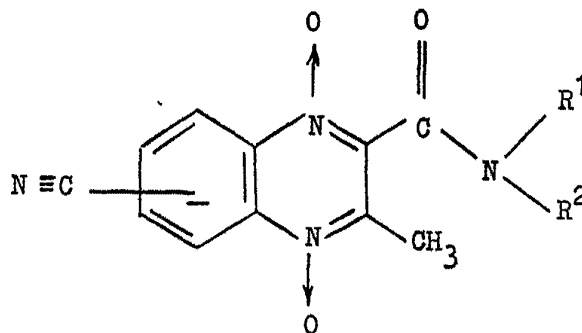
5

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta Solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento para preparar derivados del 1,4-dióxido de quinoxalin-2-carboxamida que llevan un grupo ciano de la fórmula:

15



... I

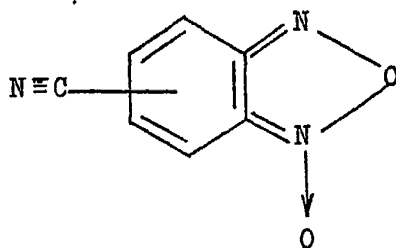
20

y las sales de adición de ácido del mismo; en donde el substituyente de ciano está en la posición 6 o en la posición 7 y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, 2-hidroxietil, 3-hidroxipropil, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> ó CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; en don-

25

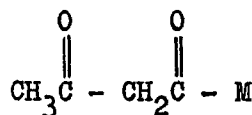
1 de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> cada uno es alquilo que tiene de uno a tres  
 átomos de carbono; caracterizado por hacer reaccionar  
 un compuesto de la fórmula

5



... II

10 con un compuesto de la fórmula



... IIIA

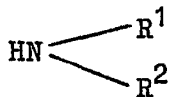
15

en donde M es  $-\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}^1 \\ \searrow \text{R}^2 \end{matrix}$ , en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como

20

se ha definido en lo que antecede, O - OR<sup>5</sup> es el resi-  
 duo de un éster o una enamina del mismo, y cuando R<sup>5</sup>  
 es el residuo de un éster hacer reaccionar el producto  
 obtenido con una amina de la fórmula

25



1 en una etapa posterior y, si se desea, preparar las sa  
les farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-  
vindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que dicho  
5 compuesto de fórmula IIIA, en la que M es  $-N \begin{matrix} \nearrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{matrix}$   
se prepara por la reacción de diceteno y un compuesto  
de la fórmula  $HN \begin{matrix} \nearrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{matrix}$ , en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como  
se ha definido en la reivindicación 1ª, preferiblemen-  
10 te durante el curso de la reacción.

3ª.- Un procedimiento para preparar derivados  
del 1,4-dióxido de quinoxalin-2-carboxamida.

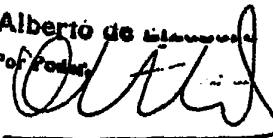
Tal y como se ha descrito en la Memoria que  
antecede y para los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de treinta y dos hojas es-  
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 JUL 1976

P.A.

20

Alberto de ~~Alvarez~~  
Por Poder  


25

30.6.76  
EBL. -