

444359

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Le A 14 659-I-Spain.

CO7D//A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

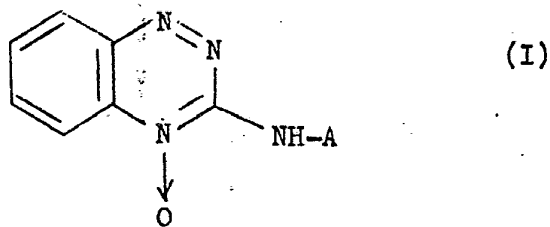
Procedimiento para la producción de nuevos derivados del di-N-óxido (1,4) de 3-amino-benzo-1,2,4-triacina.

=====

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

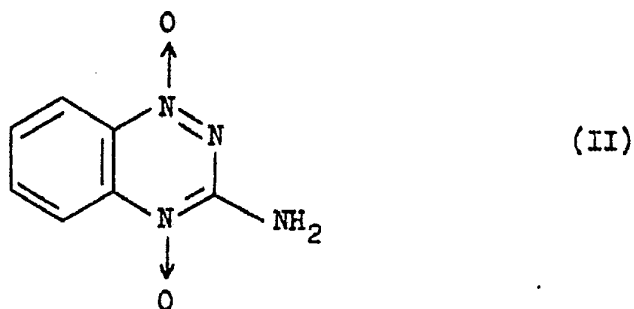
=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de nuevos derivados del di-N-óxido (1,4) de 3-amino-benzo-1,2,4-triacina de la fórmula I



10 en la cual representa A el grupo COR^1 en el cual R^1 significa un miembro del grupo formado por un grupo alquilo con 1 a 17 átomos de carbono, un grupo alquilo con 1 a 17 átomos de carbono sustituido por halógeno, fenilo y la agrupación $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$.

15 Constituye el objeto de la invención un procedimiento para la producción de los nuevos derivados del di-N-óxido (1,4) de 3-amino-benzo-1,2,4-triacina de la referida fórmula I, caracterizado porque compuestos de la fórmula



25 se acilan con ceteno, diceteno o un compuesto de la fórmula



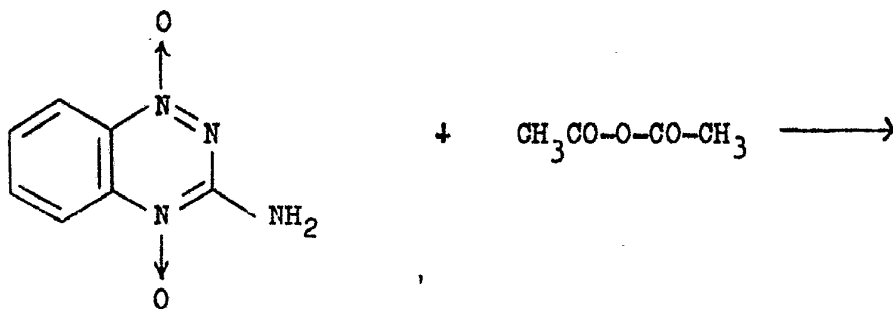
30 en la cual R^1 tiene el significado arriba definido y Z representa el grupo activo de un miembro del grupo formado por un anhídrido de ácido y un cloruro de ácido que es desdoblado en la reacción de acilación, eventualmente en presencia de un

agente ligador de ácidos.

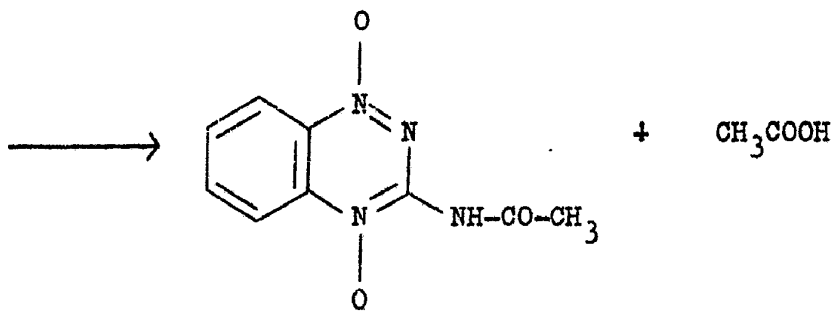
Sorprendentemente, los nuevos di-N-óxidos (1,4) de 3-amino-benzo-1,2,4-triacina de la fórmula I muestran una eficacia antimicrobiana muy buena, así como una eficacia muy buena para promover y acelerar el crecimiento de animales. Por consiguiente, las sustancias producidas según el invento representan un enriquecimiento de la técnica.

Si, se emplean, como sustancias de partida, di-N-óxidos (1,4) de 3-amino-benzo-1,2,4-triacina y anhídrido de ácido acético, cloruro de benzoilo y diceteno, el desarrollo de la reacción puede representarse por los siguientes esquemas de fórmulas (2) a (4)

15



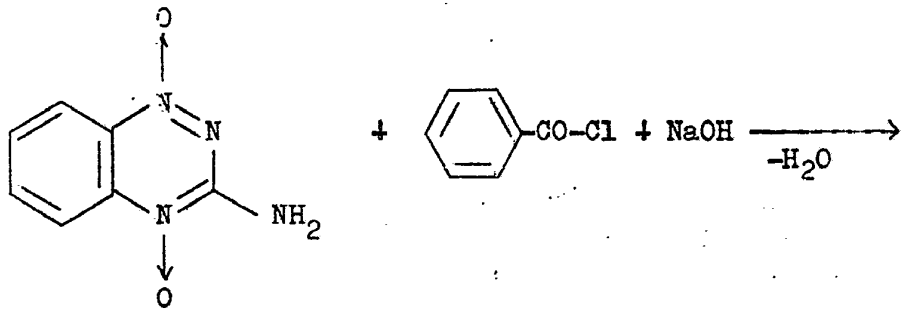
20



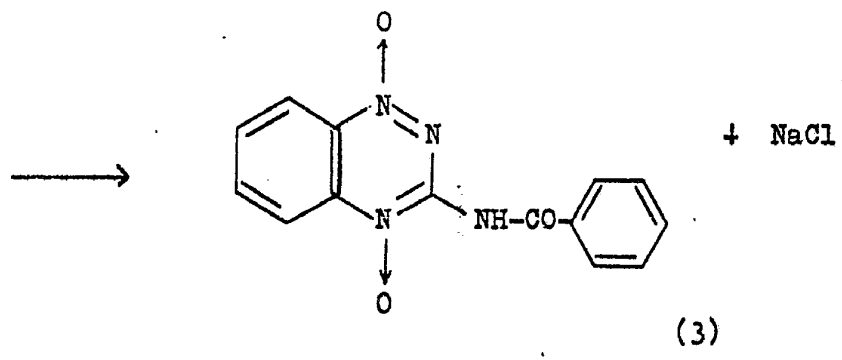
25

(2)

5

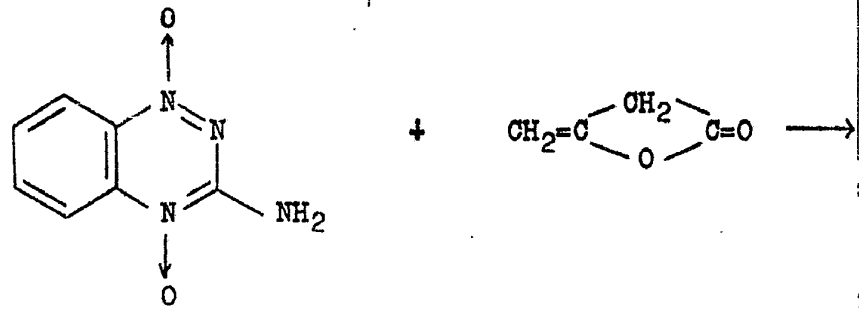


10

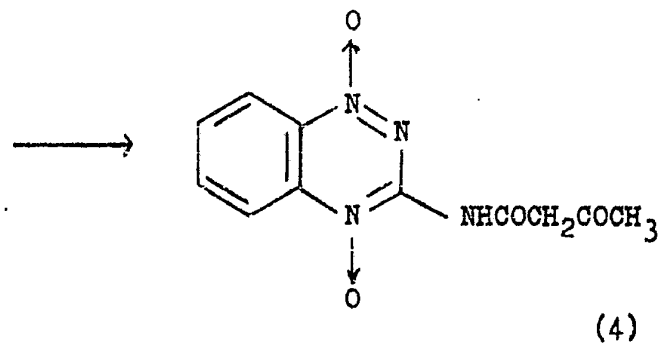


15

20



25



30

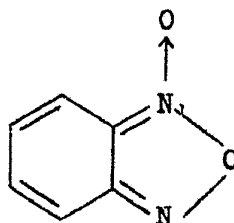
Las sustancias de partida están definidas generalmente por las fórmulas II y IV.

Los radicales alquilo eventualmente sustituidos R^1 , eventualmente sustituidos por halógeno preferiblemente están sustituidos por átomos de halógeno tales como fluor, cloro o bromo, particularmente cloro y bromo.

Como agentes de acilación de la fórmula IV, entran en consideración todos los agentes de acilación que contienen el radical R^1-CO y que son empleados usualmente en la química orgánica. De preferencia, se aplican compuestos en los cuales el grupo activo del agente de acilación Z que es desdoblado en la reacción de acilación, representa halógeno, tal como fluor, cloro y bromo, particularmente fluor y cloro, vale decir, halogenuros de ácidos, por ejemplo cloruro de acetilo, o en los cuales Z representa el grupo $-O-CO-R^5$ pudiendo R^5 tener el mismo significado que R^1 , vale decir, anhídridos de ácidos carboxílicos, por ejemplo anhídrido de ácido acético.

El compuesto de la fórmula II aplicable según la invención es conocido o preparable según procedimientos conocidos (compárese: J.C.Mason y G.Tennant, J.Chem.Soc. Londres, B 1970, 711).

Puede ser preparado también según una proposición propia, de tal manera que benzofuroxano de la fórmula



(VI)

se hace reaccionar preferiblemente con la doble cantidad mo-

lar de cianamida disódica en metanol acuoso a aproximadamen
te 20 a 60°C, se separa por filtración el compuesto de la
fórmula II precipitado en estado en bruto, se disuelve el
precipitado en agua y se acidifica la solución acuosa con
5 ácido acético. El compuesto de la fórmula II se separa en
forma cristalina.

Los compuestos de la fórmula IV son conocidos o
pueden ser obtenidos según métodos generalmente usuales.

Como ejemplos sean mencionados:

10 cloruro de acetilo,
bromuro de propionilo,
cloruro de propionilo,
cloruro de ácido butírico,
cloruro de ácido valerianico,
15 cloruro de ácido hexánico,
cloruro de ácido ciclohexánico,
anhídrido de ácido acético,
anhídrido de ácido n-propiónico.

Como diluyentes entran en consideración todos los
20 disolventes orgánicos inertes. A éstos pertenecen preferi-
blemente éteres, por ejemplo éter dietílico, dioxano y tetra-
hidrofurano; alquilcetonas de bajo peso molecular, por ejem-
plo acetona y metiletiletona, dialquilformamidas de bajo pe-
so molecular, por ejemplo dimetilformamida, hidrocarburos
25 alifáticos o aromáticos eventualmente sustituidos por alqui-
lo de bajo peso molecular o nitro, por ejemplo cloruro de me-
tileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, nitrometano, he-
xano, heptano, benceno, tolueno, xilenos, clorobenceno, di-
clorobenceno y nitrobenceno; alquilnitrilos de bajo peso mo-
30 lecular, por ejemplo acetonitrilo; compuestos heteroaromáti-

cos, por ejemplo piridina. Además, pueden emplearse también mezclas de estos disolventes entre si y, en los casos en que los compuestos de partida aplicados son inertes contra agua, también puede emplearse agua adicionalmente. En muchos casos puede emplearse como disolvente también uno de los componentes de reacción presentes en exceso (por ejemplo anhídrido de ácido carboxílico).

Como agentes ligadores de ácidos pueden emplearse todos los usuales agentes ligadores de ácidos. A éstos pertenecen preferiblemente hidróxidos de álcalis y de metales alcalinotérreos, óxidos de metales alcalinotérreos, carbonatos alcalinos y alcalinotérreos y carbonatos de hidrógeno y aminas alifáticas y aromáticas terciarias, así como bases heterocíclicas. A título de ejemplo, pueden mencionarse los hidróxidos de sodio, potasio y calcio, óxido de calcio, los carbonatos de sodio y potasio, los carbonatos de sodio e hidrógeno y de potasio e hidrógeno, trietilamina, diaza-biclononeno, diaza-biciclo-undeceno y piridina.

Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja a temperaturas entre 0° y aproximadamente 150°C, de preferencia, entre 20° y 100°C. Sin embargo, es posible también trabajar a una temperatura inferior o superior a dicho margen.

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

En la realización del procedimiento, por 1 mol del compuesto de la fórmula II convenientemente se aplican cada vez aproximadamente 1 mol hasta aproximadamente 5 moles, preferiblemente 1 a 2 moles de los componentes de reacción de

las respectivas fórmulas IV, y en los casos en que es liberado un ácido, se aplican además aproximadamente 1 mol hasta aproximadamente 10 moles, preferiblemente 1 a 2 moles de agente ligador de ácidos. De las citadas relaciones molares uno puede apartarse sobre márgenes amplios, sin que sea afectado considerablemente el resultado de la reacción.

En la realización del procedimiento según la invención, se disuelve o se suspende el compuesto de la fórmula II en un diluyente y se mezcla la solución o suspensión, eventualmente por adición en porciones, con el segundo componente de reacción de la respectiva fórmula III, IV y, en el caso dado, con el agente ligador de ácidos. Los componentes de reacción pueden ser juntados en un orden de sucesión arbitrario. En la mayoría de los casos, los productos finales de la fórmula I se separan en estado cristalino al cabo de un tiempo breve, eventualmente después de la evaporación del diluyente. Se los pueden aislar y purificar según métodos usuales, por ejemplo, por recristalización. Como nuevas sustancias activas, en detalle, seán mencionados:

di-N-óxido(1,4) de 3-N-acetilamino-benzo-1,2,4-triacina,
di-N-óxido(1,4) de 3-N-n-propionilamino-benzo-1,2,4-triacina,
di-N-óxido(1,4) de 3-N-isopropionilamino-benzo-1,2,4-triacina,
di-N-óxido(1,4) de 3-N-benzoilamino-benzo-1,2,4-triacina,
di-N-óxido(1,4) de 3-N-estearilamino-benzo-1,2,4-triacina,

Las sustancias activas de la fórmula I muestran fuertes actividades quimioterapéuticas, particularmente antimicrobianas. Su eficacia se extiende sobre bacterias grampositivas y gramnegativas, pudiendo mencionarse, a título de ejemplo, las siguientes familias de bacterias, especies de bacterias y clases de bacterias:

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

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

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

La aplicación de las sustancias activas es efectuada entonces preferiblemente con el forraje y/o agua potable. Sin embargo, las sustancias activas pueden ser empleadas tam-

bién en concentrados de forraje, así como en preparaciones que contienen vitaminas y/o sales minerales.

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

10 Los compuestos de la fórmula I pueden ser elaborados en preparaciones farmacéuticas, que además de sustancias de vehículo inertes atóxicas farmacéuticamente apropiadas, contienen uno o varios compuestos de la fórmula I o que constan de uno o varios compuestos de la fórmula I.

15 Los preparados farmacéuticos pueden representar unidades de dosificación. Esto significa que los preparados se presentan en forma de cuerpos individuales, por ejemplo pastillas, gráneas, cápsulas, píldoras, supositorios y ampollas, cuyo contenido de sustancia activa corresponde a una fracción o a un múltiplo de una dosis individual. Las unidades de dosificación pueden contener, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 dosis individuales o una media, tercera o cuarta parte de una dosis individual. Una dosis individual comprende preferiblemente 20 la cantidad de sustancia activa que es administrada en una aplicación y que corresponde comunmente a una dosis diaria entera, a una mitad o a una tercera o cuarta parte de una dosis diaria.

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

30 Como preparados farmacéuticamente preferidos sean mencionadas pastillas, gráneas, cápsulas, píldoras, granula-

dos, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones, pastas, ungüentos, geles, cremas, lociones, polvos y preparaciones pulverizables (sprays).

5 Las pastillas, grágeas, cápsulas, píldoras y granu-
lados pueden contener la sustancia activa o las sustancias
activas, además de las usuales, tales como a) rellenos y di-
luyentes, por ejemplo almidones, lactosa, azúcar de caña, glu-
cosa, manita y ácido silícico; b) aglutinantes, por ejemplo
10 carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirroli-
dona; c) agentes humectantes, por ejemplo glicerona; d) agen-
tes de rociamiento o esparcimiento, por ejemplo agar-agar,
carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; e) agentes retar-
dadores de disolución, por ejemplo parafina, y f) agentes acce-
leradores de resorción, por ejemplo compuestos de amonio cua-
15 ternarios; g) agentes mojantes, por ejemplo alcohol cetílico,
monoestearato de glicerina; h) agentes de adsorción, por ejem-
plo caolina y bentonita, e i) agentes lubricantes, por ejem-
plo talco, estearato de calcio y estearato de magnesio y po-
lietilenglicoles sólidos o mezclas de las sustancias mencio-
20 nadas bajo a) hasta i).

Las pastillas, grágeas, cápsulas, píldoras y granu-
lados pueden proveerse de revestimientos o envolturas usuales
que eventualmente contienen agentes opalizantes, y pueden pre-
pararse de tal modo que ceden, eventualmente en forma retar-
25 dada, la sustancia activa o las sustancias activas tan solo
o preferiblemente en una determinada parte del intestino, pu-
diendo emplearse como masas de incrustación, por ejemplo sus-
tancias polímeras y ceras.

La sustancia activa o las sustancias activas pue-
30 den presentarse, eventualmente en combinación con una o va-

rias de las sustancias de vehículo arriba indicadas, también en forma encerrada en microcápsulas.

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

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, por ejemplo grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de estas sustancias.

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

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

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

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

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

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

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

25 Las preparaciones farmacéuticas arriba mencionadas pueden contener, además de compuestos de la fórmula (I), también otras sustancias activas farmacéuticas.

30 La producción de las preparaciones farmacéuticas

arriba mencionadas, es efectuada en forma usual según métodos conocidos, por ejemplo por mezclamiento de la sustancia activa o de las sustancias activas con la sustancia o las sustancias de vehículo.

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

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

15 Por lo general, tanto en la medicina humana, como también en la veterinaria, se ha comprobado ser ventajoso administrar la sustancia activa o las sustancias activas en cantidades de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 100, preferiblemente 20 hasta 60 mg/kg de peso de cuerpo cada 24 horas, eventualmente en forma de varias administraciones individuales distribuidas sobre el día, para lograr los resultados deseados. Sin embargo, puede ser necesario que uno se aparte de las dosificaciones indicadas y, es decir, en dependencia de la clase y de la gravedad de la enfermedad, del tipo de la preparación y de la aplicación del medicamento, así como del espacio de tiempo o del intervalo, dentro del cual se hace la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente administrar menos que la cantidad arriba indicada de la sustancia activa, mientras que en otros casos ha de sobrepasarse la cantidad arriba indicada de la sustancia activa.

30 La fijación de la dosis óptima necesaria en cada caso y la

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

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

1) Ensayos in vitro (Tabla 1).

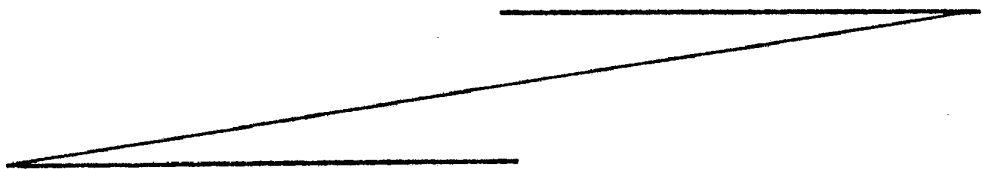
10 La determinación de la concentración mínima de inhibición (CMI) fue efectuada con el ensayo de placa sobre un medio entero de cultivo de la siguiente composición:

15 10 g de peptona de proteosa, 10 g de un líquido de infusión de carne de ternera, 2 g de dextrosa, 3 g de sal común, 2 g de fosfato di-sódico, 1 g de acetato de sodio, 0,01 g de sulfato de adenina, 0,01 g de hidrócloruro de guanina, 0,01 g de uracilo, 0,01 g de xantina, 12 g de agar-agar y 1 litro de agua.

La temperatura de inoculación era de 37°C y el tiempo de incubación era de 24 horas.

20 Las micoplasmas fueron examinadas en el ensayo de dilución en serie (medio de cultivo PPLO) a 37°C con lecturas al cabo de 18, 24 y 48 horas.

25 2) Además, los compuestos de los ejemplos 1, 3 y 5, en el ensayo de dilución en serie, medio de cultivo de huevo de Jensson, 37°C, mostraron con respecto a Mycobacterium tuberculosis concentraciones mínimas de inhibición de 32 γ /ml de medio de cultivo.

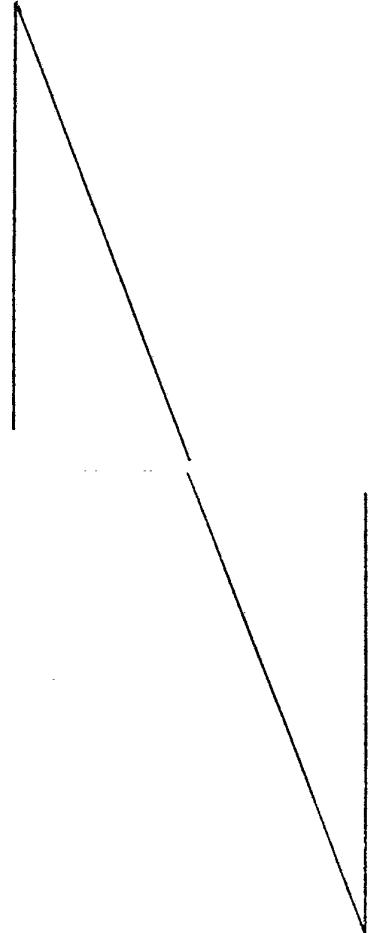


T A B L A 1

Concentración mínima de inhibición (CMI) en γ /ml de medio de cultivo

agentes pro vocadores

Compuesto del Ejemplario No.	Escherichia coli		Salmonella spp. cines	Proteus vulgaris	Klebsiella		Pseudomonas aeruginosa		Staphylococcus aureus 133	Streptococcus pyogenes w con suero	Mycoplasma bovis rhinis	Mycoplasma gallisepticum	Mycoplasma granularum
	A 261	C 165			8085	63	B	W					
1	<0,5	<0,5	1	<0,5	0,5	<0,5	4	8	<0,5	1	<0,125	<0,125	<0,125
2	4	4	4	1	1	4	128	128	128	128	<0,125	<0,125	<0,125
4	8	8	8	8	4	128	128	128	8	8	<0,125	<0,125	<0,125
5	128	128	128	128	8	128	128	128	128	128	<0,125	<0,125	<0,125



T A B L A 1

Concentración mínima de inhibición (C
agentes pro vocado

Compuesto del Ejem- plo No.	Escherichia coli		Salmonella species	Proteus vulgaris 1017	Klebsiella		Pseudomonas aeruginosa B
	A 261	C. 165			8085	63	
1	<0,5	<0,5	1	<0,5	0,5	<0,5	4
2	4	4	4	1	1	4	128
4	8	8	8	8	4	128	128
5	128	128	128	128	8	128	128

ción (CMI) en γ /ml de medio de cultivo

vocadores

Pseudomonas aeruginosa		Staphylococcus aureus 133	Streptococcus pyogenes w con suero	Mycoplasma bovirhinis	Mycoplasma gallisepticum	Mycoplasma granularum
B	w					
4	8	<0,5	1	<0,125	<0,125	<0,125
128	128	128	128	<0,125	<0,125	<0,125
128	128	8	8			
128	128	128	128			

2) Ensayos in vivo (Tabla 2).

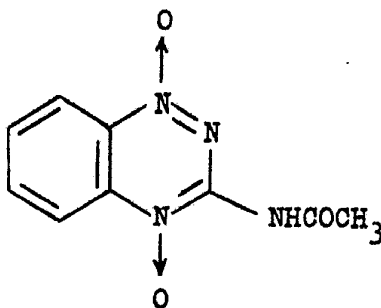
Como dosis de unidad DU_{50} fué determinada la dosis en mg/kg del peso de cuerpo, a la cual un 50 % de los ratones blancos usados como animales de ensayo sobrevivió 24 horas después de la infección intraperitoneal. Las sustancias activas fueron administradas subcutáneamente 15 minutos antes de la infección.

T A B L A 2

Compuesto del Ejemplo No	DU_{50} en mg/kg del peso de cuerpo agentes provocadores	
	Klebsiella 8085	Escherichia coli C 165
6	25	-

A continuación se explica la preparación de los compuestos de la fórmula I en base a los siguientes ejemplos:

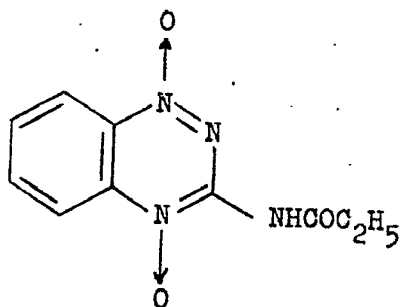
Ejemplo 1.



17,8 g (0,1 mol) de di-N-óxido(1,4) de 3-amino-benzo-1,2,4-triacina se suspenden en 100 ml de acetona y en la suspensión se instilan 10,2 g (0,1 mol) de anhídrido de ácido acético. Al cabo de 4 horas, se recoge por succión y se obtienen 21 g (96 % de la teoría) de di-N-óxido(1,4) de acetilamino-benzo-1,2,4-triacina en forma de cristales amarillos que, después de la redisolución en acetonitrilo, funden a

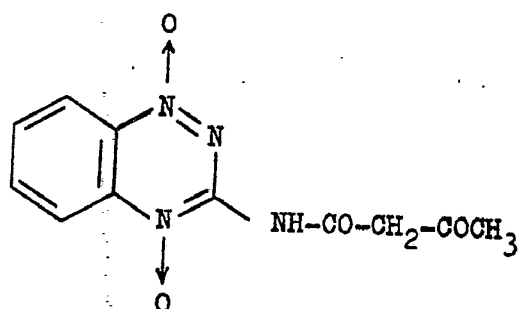
200°C bajo descomposición.

Ejemplo 2.



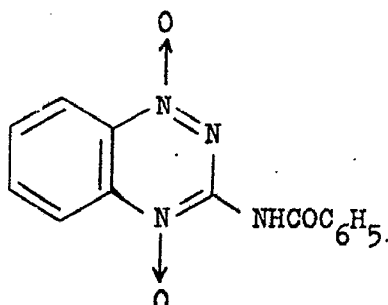
10 A partir de di-N-óxido de 3-amino-benzo-1,2,4-triacina y de anhídrido de ácido propiónico, análogamente al Ejemplo 1, se obtiene el di-N-óxido(1,4) de 3-N-propionilamino-benzo-1,2,4-triacina del punto de descomposición de 168°C. Rendimiento 86 %.

15 Ejemplo 3.



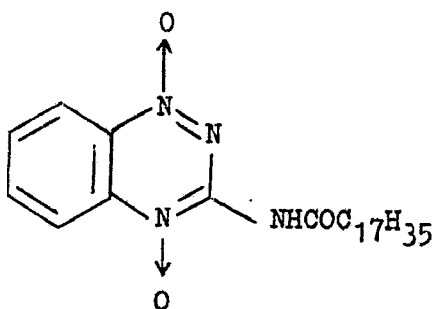
25 A partir de di-N-óxido(1,4) de 3-amino-benzo-1,2,4-triacina y de diceteno, análogamente al Ejemplo 1, se obtiene el compuesto arriba identificado con un punto de descomposición de 109°C. Rendimiento 77 %.

Ejemplo 4.



10 17,8 g (0,1 mol) de di-N-óxido (1,4) de 3-amino-ben-
zo-1,2,4-triacina se disuelven en una mezcla de 80 ml de agua
y 4 g (0,1 mol) de hidróxido de sodio. En la solución de co-
lor azul se instilan 10,5 g (0,1 mol) de cloruro de benzoilo.
Se produce una reacción exotérmica y se separa un precipitado
15 de color pardo. Se lo recoge por succión y se obtienen 25 g
(89 % de la teoría) de di-N-óxido(1,4) de 3-N-benzoil-amino-
benzo-1,2,4-triacina como cristales de color pardo amarillen-
to que, después de la redisolución en dimetilformamida/aceto-
nitrilo, funden a 178°C bajo descomposición.

Ejemplo 5.



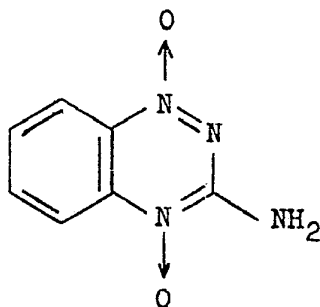
25

30 A partir de di-N-óxido(1,4) de 3-amino-benzo-1,2,4-
triacina y de cloruro de ácido esteárico, análogamente al
Ejemplo 4, se obtiene el di-N-óxido(1,4) de 3-N-estearil-ami-
no-benzo-1,2,4-triacina del punto de descomposición de 148°C.

Rendimiento 61 %.

A continuación se explica la preparación de los compuestos de la fórmula II:

Ejemplo A



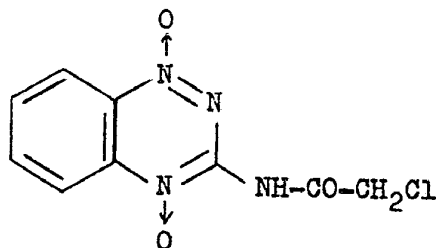
15

20

25

13,6 g (0,1 mol) de benzofuroxano se suspenden a la temperatura ambiente (aproximadamente 20°C) en una mezcla de 40 ml de metanol y de 40 ml de agua y, por adición en porciones, se mezcla la suspensión con 17,2 g (0,2 moles) de cianamida disódica, subiendo la temperatura a aproximadamente 50-60°C y llegando a tener la solución un color azul-violeta. Se agita todavía durante 40 minutos a aproximadamente 60°C y entonces por succión se separa de la lejía madre el precipitado formado. Se disuelve el precipitado en agua, se filtra y se acidifica el filtrado con ácido acético, separándose 12,5 g de di-N-óxido(1,4) de 3-amino-1,2,4-benzo-triacina (71 % de la teoría) en forma de cristales de color oro rojizo que funden a 220°C bajo descomposición.

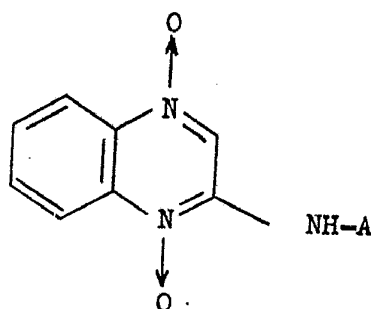
Ejemplo 6.



17,8 g (0,1 mol) de di-N-óxido(1,4) de 3-amino-ben-
zo-1,2,4-triacina se suspenden en 100 ml de acetona y se mez-
cla la suspensión con 11,3 g (0,1 mol) de cloruro de cloro-
acetilo. En esta suspensión se instilan 7,9 g (0,1 mol) de
5 piridina. Se recoge, por succión el precipitado obtenido y
se lo agita en agua. Se obtienen 18 g (71 % de la teoría) de
cristales amarillos de di-N-óxido de 3-N-cloroacetilamino-ben-
zo-1,2,4-triacina que, después de la recristalización en di-
metilformamida, funden a 137°C bajo descomposición.

10 De acuerdo con el procedimiento de la invención
pueden ser obtenidos los siguientes compuestos:

fórmula general



20 $A = \text{COR}^1$

$A = \text{COR}^1$

CH₃CO y su equivalente halógeno sustituido

C₂H₅CO y su equivalente halógeno sustituido

C₃H₇CO, y su isómero y los equivalentes halógeno sustituidos

C₄H₉CO sus isómeros y sus equivalentes halógeno sustituidos

25 C₅H₁₁CO sus isómeros y sus equivalentes halógeno sustituidos

C₆H₁₃CO sus isómeros y sus equivalentes halógeno sustituidos

C₇H₁₅CO sus isómeros y sus equivalentes halógeno sustituidos

C₈H₁₇CO sus isómeros y sus equivalentes halógeno sustituidos

30 C₉H₁₉CO sus isómeros y sus equivalentes halógeno sustituidos

C₁₀H₂₁CO sus isómeros y sus equivalentes halógeno sustituidos

A = COR¹

A = COR¹

C₁₁H₂₃CO sus isómeros y sus equivalentes halógeno sustituidos

C₁₂H₂₅CO sus isómeros y sus equivalentes halógeno sustituidos

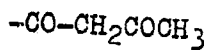
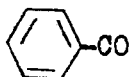
C₁₃H₂₇CO sus isómeros y sus equivalentes halógeno sustituidos

C₁₄H₂₉CO sus isómeros y sus equivalentes halógeno sustituidos

C₁₅H₃₁CO sus isómeros y sus equivalentes halógeno sustituidos

C₁₆H₃₃CO sus isómeros y sus equivalentes halógeno sustituidos

C₁₇H₃₅CO sus isómeros y sus equivalentes halógeno sustituidos

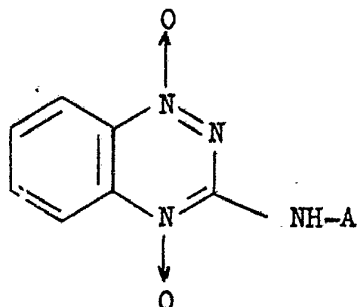


- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 15 de noviembre de 1972, bajo el número P 22 55 947.3, acogéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL DI-N-OXIDO (1,4) DE 3-AMINO-BENZO-1,2,4-TRIAICINA; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la producción de nuevos derivados del di-N-óxido (1,4) de 3-amino-benzo-1,2,4-triacina, de fórmula I:

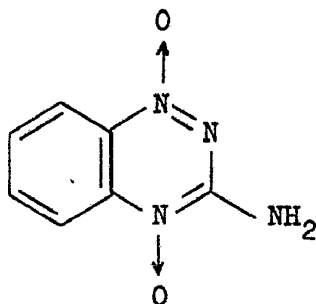
5



10

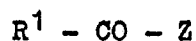
en la cual representan A el grupo COR^1 en el cual R^1 significa un miembro del grupo formado por un grupo alquilo con 1 a 17 átomos de carbono, alquilo con 1 a 17 átomos de carbono sustituido por halógeno, fenilo y la agrupación $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$, caracterizado porque compuestos de fórmula II:

15



20

se hacen reaccionar a temperaturas entre aproximadamente 0° y 150°C con un miembro del grupo formado por ceteno, diceteno y un compuesto de acilación, de fórmula IV:



25

en la cual R^1 tiene el significado arriba definido y Z representa el grupo activo de un miembro del grupo formado por un anhídrido de ácido y un cloruro de ácido el cual se desdobra en la reacción.

30

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la reacción con los referidos

compuestos de acilación en presencia de un agente ligador de ácidos.

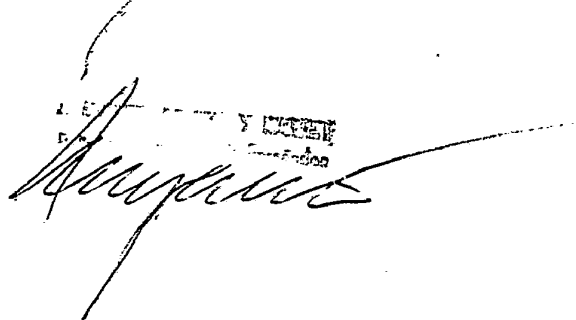
5 3ª.- Procedimiento para la producción de nuevos derivados del di-N-óxido (1,4) de 3-amino-benzo-1,2,4-triacina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid

10 ENE 1970

10 BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

A handwritten signature in dark ink is written over a rectangular stamp. The stamp contains the text 'BAYER AKTIENGESELLSCHAFT' and '10 ENE 1970'.