

444,360

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Le A 14 659-II-Sp.

COFD//AGK

Memoria Descriptiva

sobre:

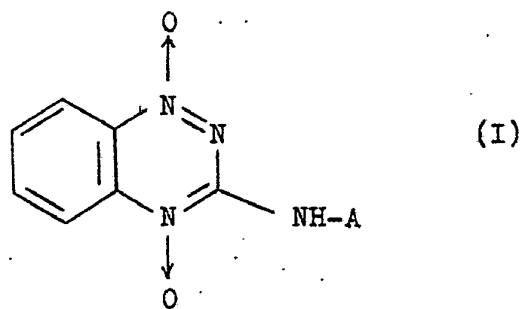
Procedimiento para la producción de nuevos derivados del di-N-óxido (1,4) de 3-amino-benzo-1,2,4-triacina.

=====

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

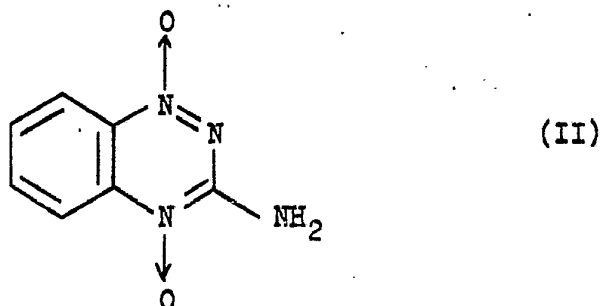
=====

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 representan A el grupo $-\text{CONHR}^2$, en cuyo grupo R^2 significa un miembro del grupo formado por un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y ciclohexilo.

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



se hacen reaccionar con un isocianato de la fórmula



en la cual R^2 tiene el significado arriba especificado.

30 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, como sustancias de partida, se emplean di-N-óxidos (1,4) de 3-amino-benzo-1,2,4-triazina e isocianato de metilo, el desarrollo de la reacción puede ser presentado por el siguiente esquema de fórmula (5)

5

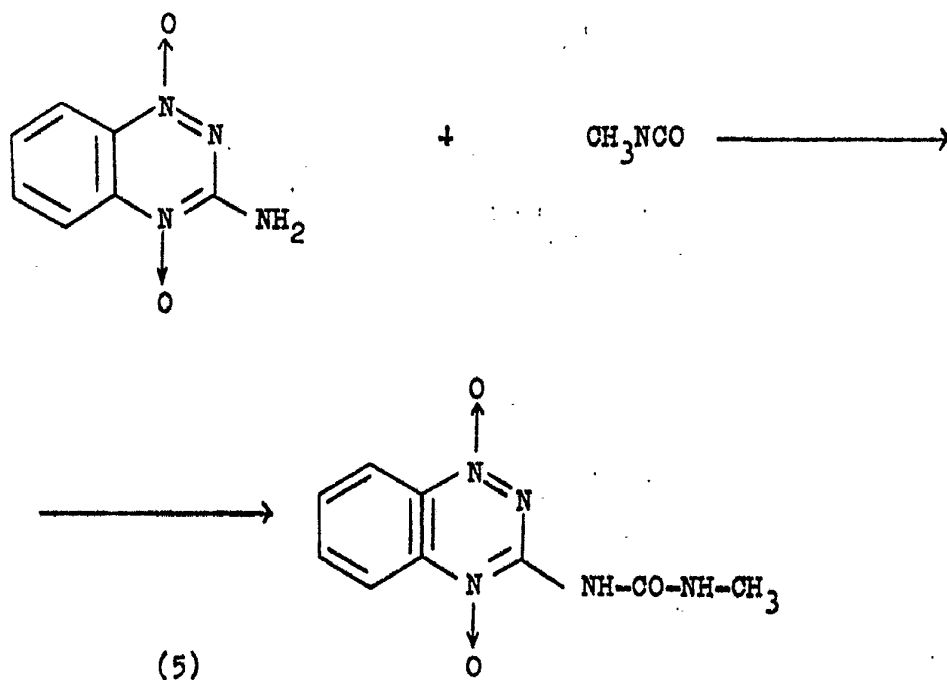
10

15

20

25

30



Las sustancias de partida estan definidas generalmente por las fórmulas II y V.

El alquilo, eventualmente sustituido R^2 es alquilo lineal o ramificado con preferiblemente 1 a 6 particularmente 1 a 4 átomos de carbono. A título de ejemplo, sean mencionados metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, iso- y ter-butilo eventualmente sustituidos.

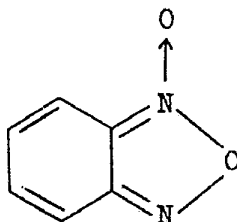
El cicloalquilo eventualmente sustituido R^2 es cicloalquilo mono-, bi- y tricíclico con preferiblemente 3 a 10, particularmente 6 átomos de carbono. A título de ejemplo, sean mencionados ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bi-

ciclo [2,2,1] heptilo y biciclo [2,2,2] octilo eventualmente sustituidos.

Los radicales alquilo, eventualmente sustituido R², cicloalquilo R² eventualmente sustituidos pueden tener uno o varios, preferiblemente 1 a 3, particularmente 1 o 2 sustituyentes iguales o distintos. Como sustituyentes sean citados, a título de ejemplo: alquilo con preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n- e iso-propilo y n-, iso- y ter-butilo, alcoxi con preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, n- e iso-propiloxi y n-, iso- y ter-butiloxi; halogenoalquilo con preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono, y de preferencia, con 1 a 5 particularmente 1 a 3 átomos de halógeno, pudiendo los átomos de halógeno ser iguales o distintos y siendo los átomos de halógeno preferiblemente tales de fluor, cloro o bromo, particularmente fluor, por ejemplo trifluormetilo; halógenos, preferiblemente fluor, cloro y bromo, particularmente cloro y bromo.

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 molar de cianamida disódica en metanol acuoso a aproximadamente 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 ácido acético. El compuesto de la fórmula II se separa en forma cristalina.

Los isocianatos de la fórmula V son conocidos o pueden ser obtenidos según métodos generalmente usuales. Como ejemplos sean mencionados: metilisocianato, etilisocianato, n-propilisocianato e isopropilisocianato.

Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. A éstos pertenecen preferiblemente éteres, por ejemplo éter dietílico, dioxano y tetrahidrofurano; alquilcetonas de bajo peso molecular, por ejemplo acetona y metiletilcetona, dialquilformamidas de bajo peso molecular, por ejemplo dimetilformamida, hidrocarburos alifáticos o aromáticos eventualmente sustituidos por alquilo de bajo peso molecular o nitro, por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, nitrometano, hexano, heptano, benceno, tolueno, xilenos, clorobenceno, diclorobenceno y nitrobenceno; alquilonitrilos de bajo peso molecular, por ejemplo acetonitrilo; compuestos heteroaromáticos, por ejemplo piridina. Además, pueden emplearse también mezclas de estos disolventes entre sí 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).

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 V, 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, 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 de-

talle, sean mencionados:

1'-metil-3'-[3-benzo-1,2,4-triacinil-di-N-óxido (1,4)]-úrea,

1'-ciclohexil-3'-[3-benzo-1,2,4-triacinil-di-N-óxido (1,4)]-
-úrea,

5 1'-etil-3'-[3-benzo-1,2,4-triacinil-di-N-óxido (1,4)]-úrea.

Las sustancias activas de la fórmula I muestran fuer-
tes actividades quimioterapéuticas, particularmente antimicro-
bianas. Su eficacia se extiende sobre bacterias grampositi-
vas y gramnegativas, pudiendo mencionarse, a título de ejem-
plo, las siguientes familias de bacterias, especies de bacte-
rias y clases de bacterias:

Enterobacteriaceae, por ejemplo, Escherichia, par-
ticularmente Escherichia coli; Klebsiella, particularmente
Klebsiella pneumoniae, Enterobacter; Proteus, particularmen-
te Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Proteus morgani,
15 Proteus rettgeri y Salmonella, particularmente Salmonella
typhimurium, Salmonella enteritidis; de la familia de Pseudo-
monadaceae, por ejemplo Pseudomonas aeruginosa, Aeromonas,
por ejemplo Aeromonas liquefaciens; Clostridium, por ejemplo
20 Clostridium botulinum, Clostridium tetani; de la familia de
Micrococcaceae, por ejemplo Staphylococcus aureus, Staphylo-
coccus epidermis; de la familia de Streptococcus, por ejemplo
Streptococcus pyogenes, Streptococcus faecalis (Enterococcus);
de la familia de Mycoplasmataceae, por ejemplo Mycoplasma
25 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 tan-
to en la medicina humana, como también en la medicina veteri-
naria, pudiendo ser empleadas para prevenir a infecciones bac-
30

terianas sistemáticas o locales, como también para tratar estas infecciones.

5 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.

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

15 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.

20 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.

25 Los preparados farmacéuticos pueden representar unidades de dosificación. Esto significa que los preparados se presentan en forma de cuerpos individuales, por ejemplo pastillas, grágeas, 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 ó 4 dosis individuales o una media, tercera o cuarta parte de una
30 dosis individual. Una dosis individual comprende preferible-

mente 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.

5 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.

10 Como preparados farmacéuticamente preferidos sean mencionadas pastillas, grágeas, cápsulas, píldoras, granulados, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones, pastas, unguentos, geles, cremas, lociones, polvos y preparaciones pulverizables (sprays).

15 Las pastillas, grágeas, cápsulas, píldoras y granulados pueden contener la sustancia activa o las sustancias activas, además de las usuales, tales como a) rellenos y diluyentes, por ejemplo almidones, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido silícico; b) aglutinantes, por ejemplo carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona; c) agentes humectantes, por ejemplo glicerina; d) agentes de rociamiento o esparcimiento, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; e) agentes retardadores de disolución, por ejemplo parafina, y f) agentes aceleradores de resorción, por ejemplo compuestos de amonio cuaternarios; g) agentes mojantes, por ejemplo alcohol cetílico, monoestearato de glicerina; h) agentes de adsorción, por ejemplo caolina y bentonita, e i) agentes lubricantes, por ejemplo talco, estearato de calcio y estearato de magnesio y polietilenglicoles sólidos o mezclas de las sustancias mencionadas bajo a) hasta i).

20

25

30

Las pastillas, gráneas, cápsulas, píldoras y granulados pueden proveerse de revestimientos o envolturas usuales que eventualmente contienen agentes opalizantes, y pueden prepararse de tal modo que ceden, eventualmente en forma retardada, la sustancia activa o las sustancias activas tan solo o preferiblemente en una determinada parte del intestino, pudiendo emplearse como masas de incrustación, por ejemplo sustancias polímeras y ceras.

La sustancia activa o las sustancias activas pueden prepararse, eventualmente en combinación con una o varias 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 C₁₈-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.

5 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, 10 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, particularmente 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 tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán o mezclas de estas sustancias. 15

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

20 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 isocestearílicos etoxilados, ésteres de sorbita y de sorbitán de polioxietileno, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y 25 tragacanto o mezclas de estas sustancias.

Las mencionadas fórmulas de formulación pueden contener también colorantes, sustancias de conservación, así como aditivos mejoradores del olor y del sabor, por ejemplo 30 aceite de menta y aceite de eucalipto y edulcorantes, por

ejemplo, sacarina.

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.

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

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

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.

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

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

5 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. 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.

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

15 1) Ensayos in vitro (Tabla 1).

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

20 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 hidrocloreuro de guanina, 25 0,01 g de uracilo, 0,01 g de xantina, 12 g de agar-agar y 1 litro de agua.

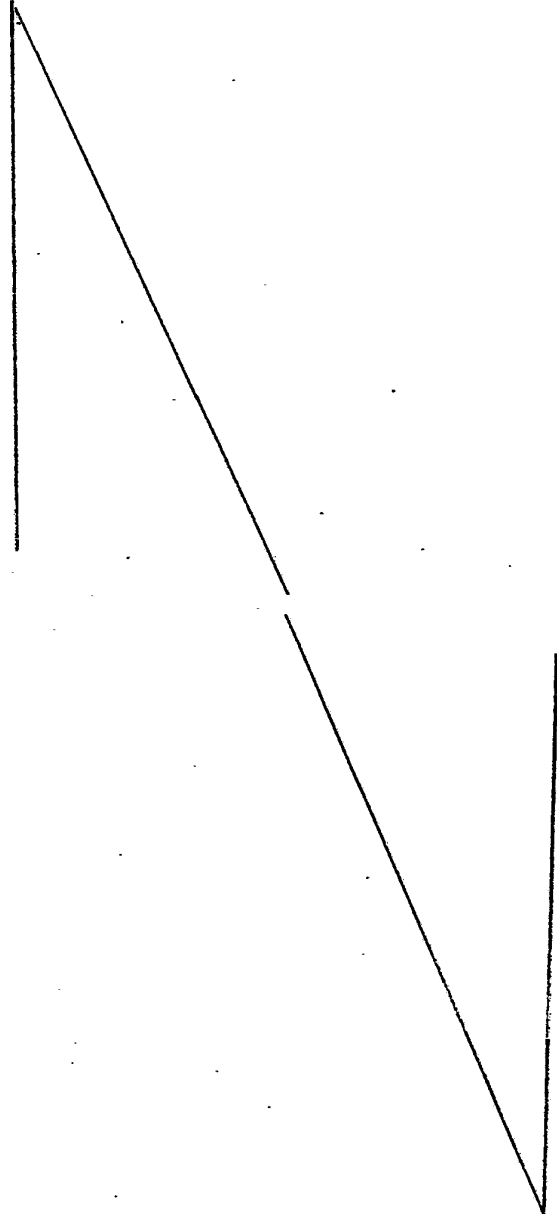
La temperatura de inoculación era de 37°C y el tiempo de incubación era de 24 horas.

30 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 28 horas.

T A B L A 1

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

Compuesto del Ejemplar No.	agentes						provocadores						
	Escherichia coli A 261	O 165	Salmonella species	Proteus vulgaris 1017	Klebsiella 8085	63	Pseudomonas aeruginosa B	W	Staphylococcus aureus 133	Streptococcus pyogenes W con suero	Myco-plasma bovis rhinis	Myco-plasma Gallisepticum	Myco-plasma granularum
1	4	4	4	1	1	8	128	128	1	1			

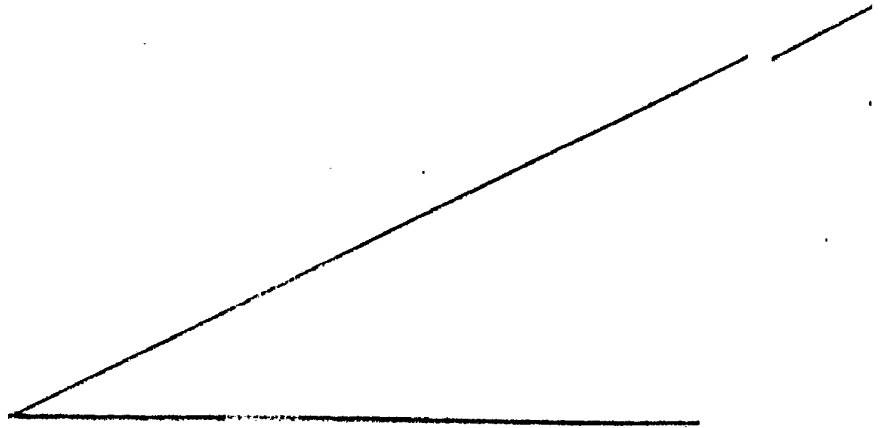


T A B L A 1

Concentración mínima de inhibición (CMI)

agentes provo

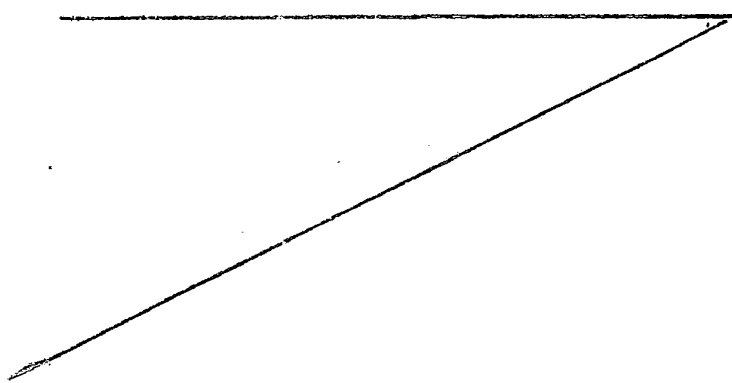
Compuesto del Ejem- plo No.	Escherichia coli		Salmo- nella species	Proteus vulgaris 1017	Klebsiella		Pseud nas a ginos B
	A 261	C 165			8085	63	
1	4	4	4	1	1	8	128



(CMI) en γ /ml de medio de cultivo

provocadores

Pseudomonas aeruginosa B w		Staphylococcus aureus 133	Streptococcus pyogenes w con suero	Mycoplasma bovirhinis	Mycoplasma gallisepticum	Mycoplasma granularum
128	128	1	1			

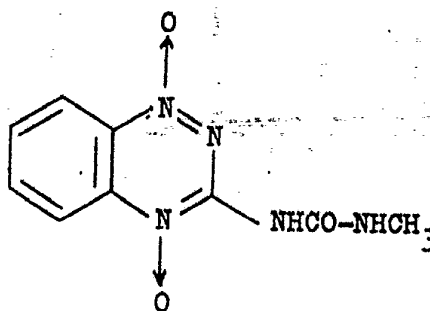


2) Ensayos in vivo (Tabla 2).

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.

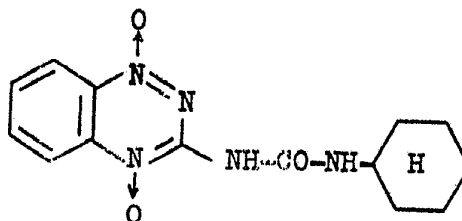
A continuación se explica la preparación de los compuestos de la fórmula I en base a los siguientes ejemplos:

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 dimetilformamida y se agita la suspensión a 55°C durante 2 horas con 5,7 g (0,1 mol) de isocianato de metilo y 2 ml de piridina. Después de enfriar y de recoger por succión, se obtienen 15 g (66 % de la teoría) de 3'-[3-benzo-1,2,4-triazinil-di-N-óxido(1,4)] de 1'-metilo- en forma de cristales amarillos que funden a 198°C , bajo descomposición.

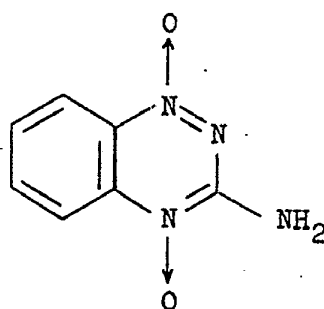
Ejemplo 2



A partir de di-N-óxido (1,4) de 3-amino-benzo-1,2,4-triacina y de isocianato de hexilo, análogamente al Ejemplo 1, se obtiene el 3'-[3-benzo-1,2,4-triacinil-di-N-óxido (1,4)] de 1'-ciclohexilo del punto de descomposición de 203 - 206°C. Rendimiento 43 %.

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

Ejemplo A.



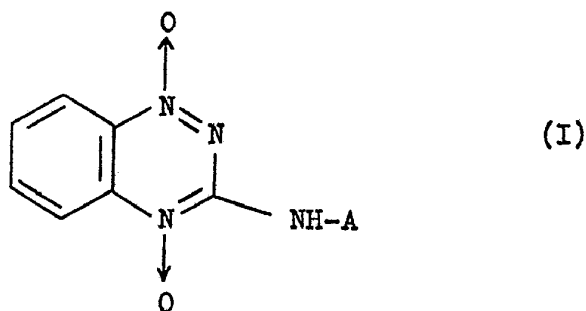
13,6 g (0,1 mol) de benzofuroxano se suspenden a la temperatura ambiente (aproximadamente 20°C) en una mezcla de 40 ml de metanol y de 40 ml de agua, y por adición en porciones, se mezcla la suspensión con 17,2 g (0,2 moles) de cianamida disódica, subiendo la temperatura a aproximadamente 50-60°C y llegando 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.

- 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 55 497.3, acogiéndose 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-TRIAFINA; 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-triazina, de fórmula I:



en la cual representan A el grupo $-CONHR^2$ en cuyo grupo R^2 significa un miembro del grupo formado por un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y ciclohexilo, caracterizado por que compuestos de fórmula II:

