

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

52 FEB. 1978

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

19 ES	11 458092	10 A 1
21	21.02.1977	
22	FECHA DE PRESENTACION	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
--	--	--

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	--

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA N ¹ , N ⁴ - -DIOXOQUINOXALINA"

71 SOLICITANTE (S)
DOCTOR ANDREU S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BARCELONA - Moragas, 15

72 INVENTOR (ES)
Dr. Angel Lázaro Porta, Dr. Antonio Monge Vega, Dr. Argimiro Llamas Marco y Dr. Miguel Angel Pascual Echevarren

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
MARCELINO CURELL SUÑOL

2491-46

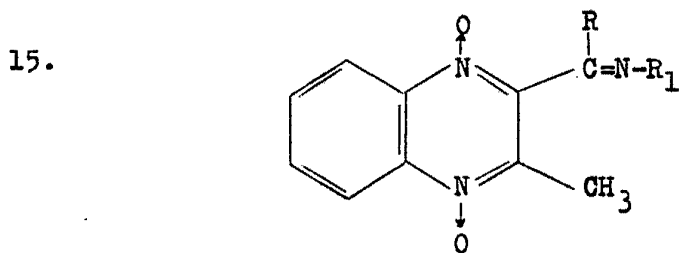
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

5. solicitada en España a favor de DOCTOR ANDREU S.A., entidad de nacionalidad española, domiciliada en BARCELONA, - calle Moragas, 15, por "Procedimiento para la obtención de derivados de la N¹, N⁴-dioxoquinoxalina". Inventores: Dr. Angel Lázaro Porta, Dr. Antonio Monge Vega, Dr. Argimiro Llamas Marco y Dr. Miguel Angel Pascual Echevarren.- - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

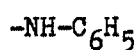
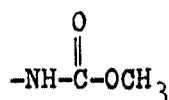
10. La presente invención conforme se indica en su - enunciado, se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de la N¹, N⁴-dioxoquinoxalina, que tiene la - siguiente estructura: - - - - -



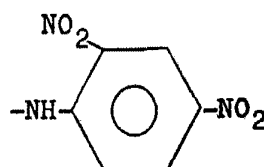
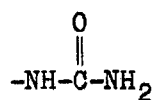
(Fórmula I)

20. donde R representa un radical metilo, etilo, isopropilo o fenilo y R₁ es un radical elegido entre el grupo constitui

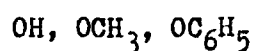
do por -----



5.



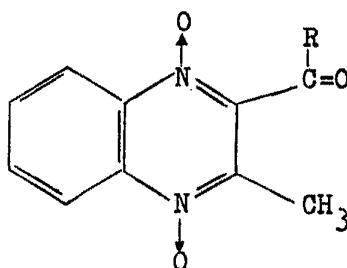
10.



Los compuestos que se obtienen y que se describen a continuación, tienen interés tanto en medicina humana como veterinaria por su acción antimicrobiana. -----

15. En medicina veterinaria son también aplicados para favorecer el engorde de los animales, aumentando su peso, administrado como aditamento en la alimentación. -----

El procedimiento se caracteriza esencialmente por que un compuesto de fórmula general -----



(Fórmula II)

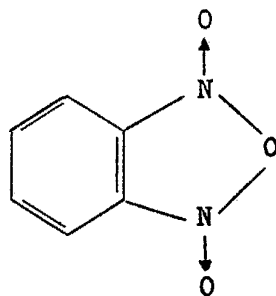
se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general:



5. en las que R y R₁ tienen la significación antes expresada, usándose como solventes el etanol, metanol, propanol o isopropanol, saturados con cloruro de hidrógeno y a la temperatura de ebullición de los mismos. - - - - -

Preferentemente el compuesto de fórmula II se obtiene haciendo reaccionar el benzofuroxano, de fórmula estructural: - - - - -

10.



(Fórmula IV)

15.

con un compuesto de fórmula general: - - - - -



20. en donde R tiene la significación antes expresada, y utilizando como base de condensación amoníaco, piridina, morfolina, dietilamina u otros compuestos. - - - - -

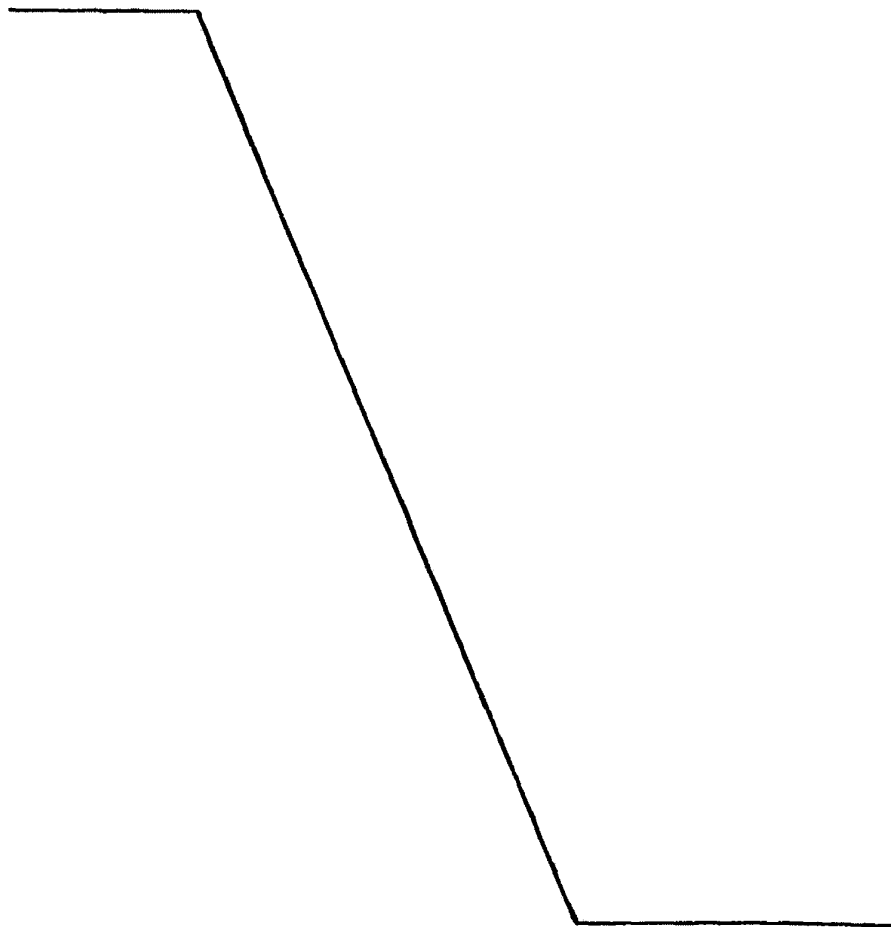
Para esta reacción son generalmente usados, acetyl acetona y benzoyl acetona, que corresponden a los compuestos de fórmula V cuando R=CH₃ y R=C₆H₅ respectivamente. -

Para facilitar la comprensión de cuanto antecede a

continuación se describen unos ejemplos del procedimiento según la invención. Por razón de su naturaleza puramente ilustrativa, dichos ejemplos deben ser considerados sin ningún efecto limitativo en cuanto al alcance de la protección que se solicita. - - - - -

5.

Podrán, por lo tanto, introducirse aquellas variantes de detalle que la experiencia aconseje, sin que ello menoscabe la esencialidad del contenido de la invención. - - - - -



EJEMPLO 1

N¹,N⁴-Dióxido de 2-acetil-3-metil quinoxalina

5. A una solución enfriada a 0°C, de 13,6 g (0,1 mol) de benzofuroxano, en 60 ml de morfolina, se adicionan, gota a gota y con agitación, en el curso de 1 hora, 12 g (0,12 moles) de acetil-acetona. - - - - -

10. La mezcla se mantiene en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente, apareciendo en el curso de la reacción un precipitado amarillo, que filtrado y secado, se recristalizó en isopropanol. - - - - -

Se obtienen 18 g de producto seco. Rendimiento 80% y P.F. 150-53°C. - - - - -

Análisis: Calculado para C₁₁H₁₀N₂O₃, C, 60,55; H, 4,62; N, 12,84%.

15. Encontrado: C, 60,65; H, 4,51; N, 12,91%.

IR: ν , 1730 (C=O); 1330 (N-O); 1290 (N-O).

RMN (Cl₃CD): δ , 2,5 (CH₃); 2,7 (CO-CH₃); 7,7-8 (H₆-H₇); 8,3-8,7 (H₅-H₈).

EJEMPLO 2

20. N¹,N⁴-Dióxido-2-benzoil-3-metil quinoxalina

A una solución mantenida a 0°C, de 13,6 g (0,1 mol)

- de benzofuroxano, en 60 ml de morfolina, se adicionan, -
gota a gota y con agitación durante 1 hora, 19,4 g (0,12
moles) de benzoilacetona. La mezcla de reacción se man-
tiene agitando a 20°C durante 4 horas, apareciendo un -
5. precipitado abundante de color amarillo pálido. Se fil-
tra y se recristaliza en isopropanol, obteniéndose 25,8 g.
Rendimiento 90% de un producto con P.F. 223-24°C. - - -

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{12}N_2O_3$: C, 68,57; H, 4,32,
N, 9,99%.

10. Hallado: C, 68,77; H, 4,40; N, 10,07%.

IR: ν , 1730 (C=O); 1340 (N-O); 1290 (N-O).

RMN (Cl_3CD): δ , 2,4 (CH_3); 7,3-7,6 (P); 7,7-8 (H_6-H_7);
8,3-8,7 (H_5, H_8).

EJEMPLO 3

15. N^1, N^4 -dioxoquinoxalina-2-metil-3-carbazato de metilo

- A una disolución en 500 ml de etanol absoluto con-
teniendo 3 M de cloruro de hidrógeno, se le añaden 218,2 g
(1 mol) de N^1, N^4 -dióxido de 2-acetil-3-metil-quinoxalina
y 135 g (1,5 moles) de metil-carbazato. La mezcla de reac-
20. ción se calienta a reflujo durante 3 horas, posteriormen-
te se enfría a 0°C y aparece un precipitado que se recris-
taliza en isopropanol. Rendimiento 90%. P.F. 226-28°C. -

Análisis para $C_{13}H_{14}N_4O_4$. Calculado, C, 53,79; H, 4,80; -
N, 19,30%.

Hallado: C, 54,02; H, 4,87; N, 19,41.

Siguiendo el ejemplo descrito se obtuvieron los -
compuestos siguientes: - - - - -

EJEMPLO 4

5. N¹,N⁴-dioxoquinoxalina-2-metil-3-fenilhidrazona

Rendimiento: 90%. P.F.: 213-16°C.

Análisis: Calculado para C₁₇H₁₆N₄O₂: C, 66,22; H, 5,23;
N, 18,17%.

Hallado: C, 66,11; H, 5,38; N, 18,17%.

10.

EJEMPLO 5

N¹,N⁴-dioxoquinoxalina-2-metil-3-semicarbazona

Rendimiento: 80%. P.F.: 245-50°C.

Análisis: Calculado para C₁₂H₁₃N₅O₃: C, 52,36; H, 4,67;
N, 25,44%.

15.

Hallado: C, 52,63; H, 4,74; N, 25,44%.

EJEMPLO 6

N¹,N⁴-dioxoquinoxalina-2-metil-3-(2,4-dinitrofenilhidrazona)

Rendimiento: 80%. P.F.: 232-234°C.

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{14}N_6O_6$: C, 51,26; H, 3,51;
N, 18,02.

Hallado: C, 51,10%; H, 3,50; N, 18,01%.

EJEMPLO 7

5. N^1, N^4 -dioxoquinoxalina-2-metil-3-oxima

Rendimiento: 60%. P.F.: 200-207 (desc.).

Análisis: Calculado para $C_{11}H_{11}N_3O_3$: C, 56,65; H, 4,75,
N, 18,02%.

Hallado: C, 56,91; H, 5,15; N, 18,01.

10.

EJEMPLO 8

N^1, N^4 -dioxoquinoxalina-2-fenil-3-fenil hidrazona

Rendimiento: 50%. P.F.: 204-205°C.

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{18}N_4O_2$: C, 71,34; H, 4,90;
N, 15,13.

15.

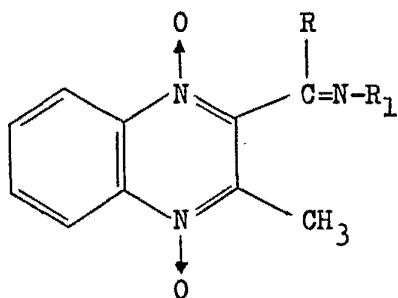
Hallado: C, 71,57; H, 5,09; N, 15,09.

A los efectos consiguientes se declaran de novedad
y propiedad para España, sus territorios y plazas de sobe
ranía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -

REIVINDICACIONES

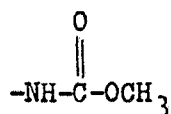
1.- Procedimiento para la obtención de derivados -
de la N¹, N⁴-dioxoquinazolina, de fórmula general: - - -

5.

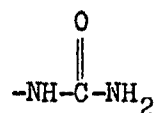
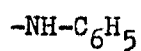


(Fórmula I)

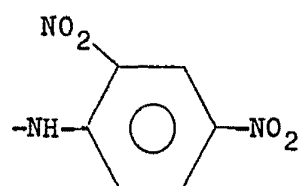
10. en la que R representa un radical metilo, etilo, isopropi-
lo o fenilo y R₁ es un radical elegido entre el grupo cons-
tituido por



15.

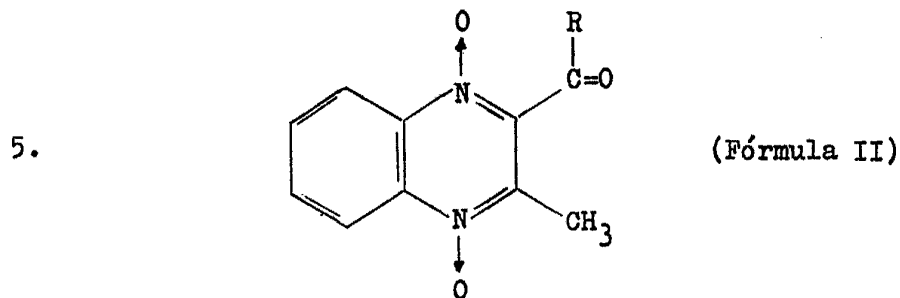


20.

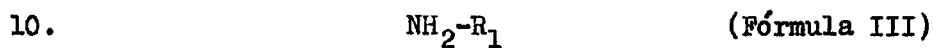


OH, OCH₃, OC₆H₅

caracterizado porque un compuesto de fórmula general: - -

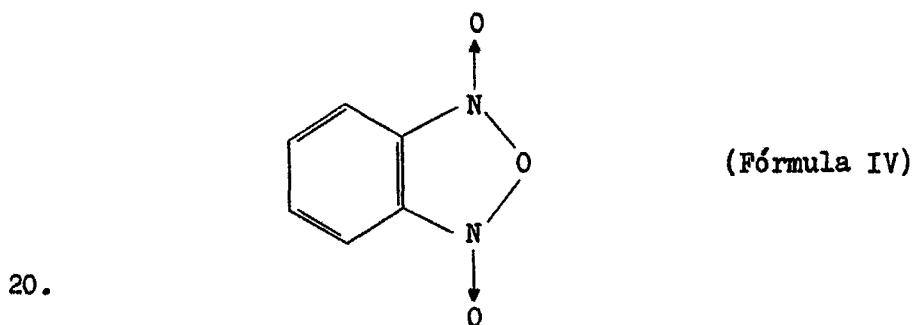


se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general: - -

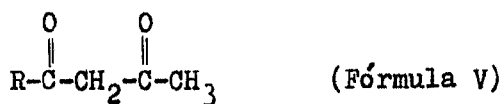


en las que R y R_1 tienen la significación antes expresada.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de fórmula II se obtienen preferentemente haciendo reaccionar el benzofuroxano de fórmula estructural: - - - - -

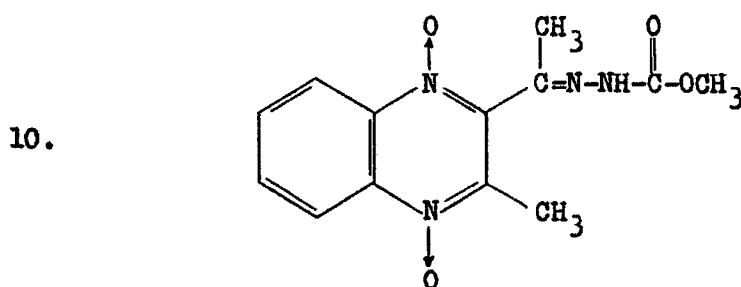


20. con un compuesto de fórmula general: - - - - -

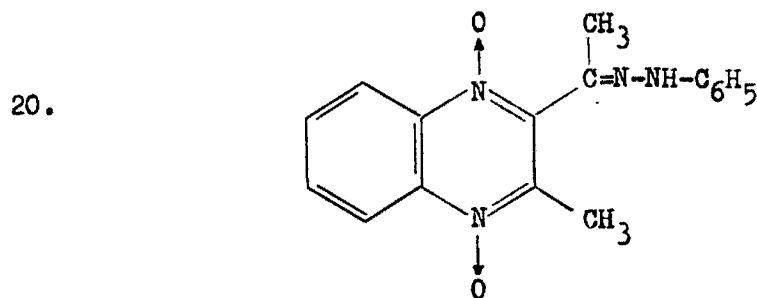


en donde R tiene la significación antes expresada, utilizando como base de condensación amoníaco, piridina, morfina o dietilamina. - - - - -

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2,
5. caracterizado porque R es un radical metilo y R₁ es -NH-C(=O)-OCH₃, obteniéndose N¹, N⁴-dioxoquinoxalina-2-metil-3-carbazato de metilo de fórmula: - - - - -

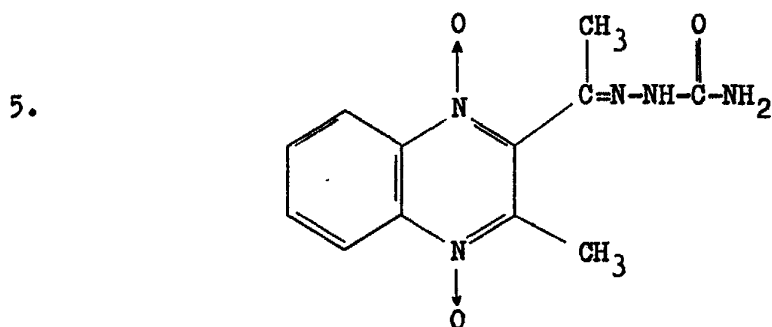


4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2,
15. caracterizado porque R es un radical metilo y R₁ es -NH-C₆H₅ obteniéndose N¹, N⁴-dioxoquinoxalina-2-metil-3-fenil hidrazona de fórmula: - - - - -

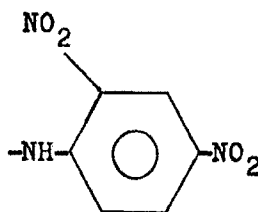


5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2,
25. caracterizado porque R es un radical metilo y R₁ es -NH-C(=O)-

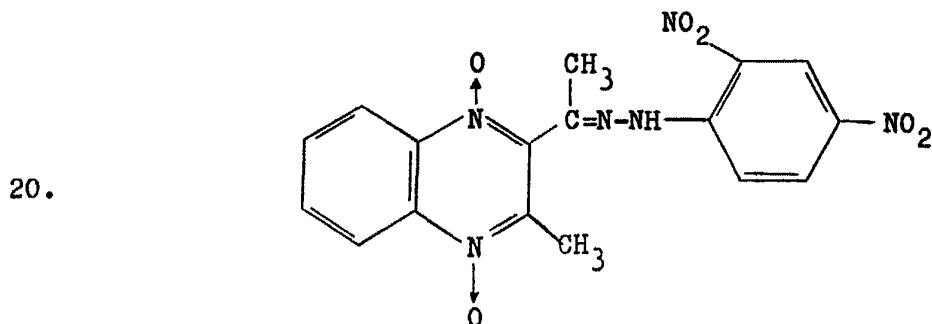
-NH₂, obteniéndose N¹, N⁴-dioxoquinoxalina-2-metil-3-semi-carbazona de fórmula: - - - - -



10. 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque R es un radical metilo y R₁ es - - -



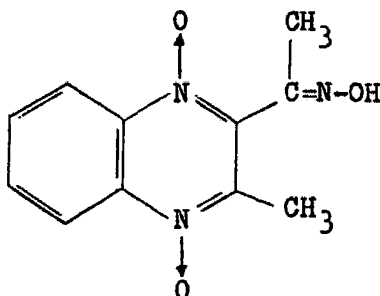
15. obteniéndose N¹,N⁴-dioxoquinoxalina-2-metil-3-(2,4-dinitro fenil hidrazona) de fórmula: - - - - -



7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque R es un radical metilo y R₁ es un gru-

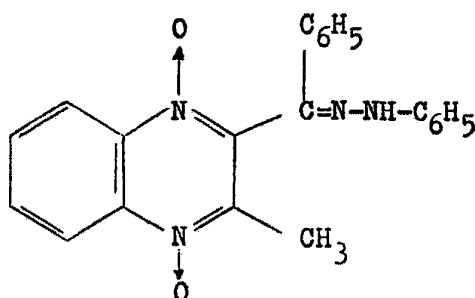
po OH, obteniéndose N¹,N⁴-dioxoquinoxalina-2-metil-3-oxima,
de fórmula: - - - - -

5.



8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2,
10. caracterizado porque R es un radical etilo y R₁ es -NH-C₆H₅,
obteniéndose N¹,N⁴-dioxoquinoxalina-2-metil-3-fenilhidrazo-
na de fórmula: - - - - -

15.



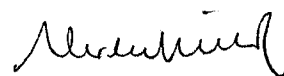
9.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3
a 8, caracterizado porque los solventes empleados en la -
20. reacción son elegidos entre el grupo formado por etanol, me-
tanol, propanol o isopropanol, saturados con cloruro de hi-
drógeno y a la temperatura de ebullición de los mismos. - -

10.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS
DE LA N¹, N⁴-DIOXOQUINOXALINA". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de catorce hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID 2 2 ABR. 1977

P. A. M. CURELL SUÑOL



MCP