

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	21	NUMERO	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		459.745	
		14-6-1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
696.263	15-6-76	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	G07D/A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN CARBAZATO"

71 SOLICITANTE (S)
PFIZER INC. (CASE 5751)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América

72 INVENTOR (ES)
Leonard J. Czuba

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P-65.992)

1 La presente invención se refiere a la preparación
de 1,4-dióxidos de quinoxalina. Más particularmente, la
invención se refiere a la preparación de N¹,N⁴-dióxidos de
(2-quinoxalinilmetilen)carbazato sustituidos en la posición
5 3, compuestos que tienen propiedades antibacterianas y ve-
terinarias.

Los continuados esfuerzos de síntesis para des-
cubrir nuevos compuestos que son activos contra las bacte-
rias y los protozoarios y actúan como promotores del creci-
10 miento en porcinos y aves de corral han conducido, en el
transcurso de los años, al desarrollo de una variedad de
compuestos orgánicos prototípicos que incluyen numerosos
análogos de los 1,4-dióxidos de quinoxalina: J. Chem. Soc.,
2052 (1956); Helv. Chim. Acta., 29, 95 (1946); Tetrahedron
15 Letters, 3253 (1965); J. Org. Chem., 31, 4067 (1966); Ag-
new. Chem. Internat. Edit., 8, 596 (1969); Patentes estado-
unidenses Nos. 3.679.679; 3.728.345; 3.753.987; 3.763.162;
3.767.657; 3.803.145; 3.818.007; 3.433.871; 3.371.090; y
patente belga No. 721.728.

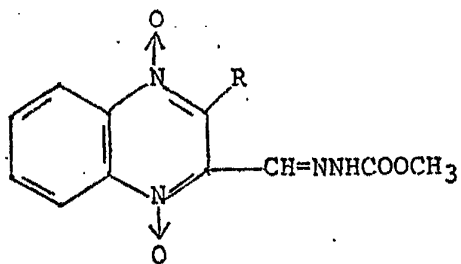
20 Un procedimiento para la preparación de N¹,N⁴-di-
óxidos de (2-quinoxalinil-metilen)carbazato se describe en
la patente estadounidense No. 3.389.326 en la cual un deri-
vado de 2-bis(halogeno)metilquinoxalina se hace reaccionar
con hidroxilamina o un éster del ácido hidrazinocarbónico
25 apropiado en presencia de una amina primaria o secundaria
y agua.

La presente invención proporciona un procedimien-
to para preparar un 1,4-dióxido de quinoxalincarbazato de
acuerdo con la fórmula:

30

1

5

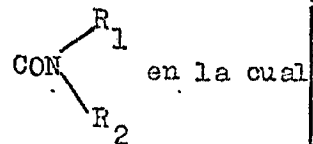


... I

10

en la cual R es hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcanóilo con 2 a 7 átomos de carbono, benzoilo o

15

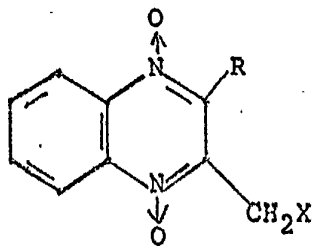


en la cual

cada uno de R_1 y R_2 es hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo con 1 a 6 átomos de carbono o aminoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que comprende hacer reaccionar N^1, N^4 -dióxido de 2-halometilquinoxalina de acuerdo con la fórmula:

20

25



... II

30

1 en la cual R tiene el significado dado precedentemente y
 X es cloro o bromo, con entre uno y dos equivalentes de un
 carbonato de metal alcalino y entre uno o dos equivalentes
 de una hidrazina de acuerdo con la fórmula

5

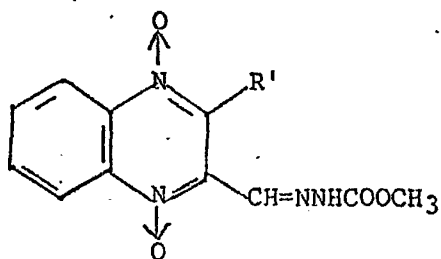


en la cual R'' es CF_3SO_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_2$, CH_3SO_2 o $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$
 en un solvente inerte a la reacción a una temperatura de
 10 75° a 85°C , y recuperar subsiguiente dicho carbazato.

Estos compuestos en los cuales R es distinto que
 hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y
 CONHCH_3 son novedosos.

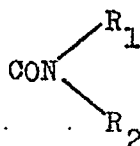
Por consiguiente, la presente invención también
 15 provee un carbazato de acuerdo con la fórmula:

20



...I'

25 en la cual R' es hidroxialquilo con 1 a 6 átomos de carbono,
 alcanilo con 2 a 7 átomos de carbono, benzoilo o



en donde cada uno de R_1 y R_2 es hidrógeno, alqui-

30 lo con 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo con 1 a 6

1 -trifilhidrazina en presencia de uno a dos equivalentes de
carbonato de potasio anhidro hasta que la reacción quede
sustancialmente completa (aproximadamente 1 a 2 horas). Pre-
feriblemente, la reacción es llevada a cabo con una canti-
5 dad equimolar de carbonato de potasio y N-metoxicarbonil-
-N'-trifilhidrazina.

El procedimiento de la invención es ampliamente
aplicable para la preparación de N¹,N⁴-dióxidos de (2-qui-
noxinilmetilén)carbazato sustituidos en la posición 3,
10 con una amplia gama de sustituyentes en la posición 3. Los
derivados de 2-halometilquinoxalina son preparados más fá-
cilmente y económicamente que los compuestos 2-bis(halóge-
no)metilquinoxalina correspondientes descritos en la paten-
te estadounidense No. 3.839.326.

15 Los intermediarios de 2-halometilquinoxalina de
acuerdo con la presente invención se pueden preparar median-
te los métodos generales descritos en la patente estadouni-
dense No. 3.753.987, J. Chem. Soc., 2052 (1956) y Chemis-
try of Heterocyclic Compounds, 940 (1967). El halógeno pue-
20 de ser cloro o bromo. Los intermediarios preferidos son
los compuestos de 2-bromometilquinoxalina. Estos compues-
tos son preparados a partir de los 1,4-dióxidos de 2-metil-
quinoxalina por los métodos descritos en J. Chem. Soc.,
322 (1943), la patente estadounidense No. 3.474.097; la No.
25 3.553.208; la No. 3.660.398 y la patente británica No.
1.215.815.

La N-metoxicarbonil-N'-trifilhidrazina, la N-me-
toxicarbonil-N'-tresilhidrazina, la N-metoxicarbonil-N'-me-
tanosulfonilhidrazina y la N-metoxicarbonil-N'-tosilhidra-
30 zina son compuestos novedosos y pueden ser preparados por

1 el procedimiento general descrito en J. Org. Chem., 40,
3450 (1975). La preparación de estos compuestos interme-
dios se describe y reivindica en la solicitud de patente
española N^o 459.750 de la solicitante. Por ejemplo, la
5 N-metoxicarbonil-N'-trifilhidrazina es preparada agregando
una solución de anhídrido triflico en cloruro de metileno
por gotas a una solución de cloruro de metileno que contie-
ne una cantidad equimolar de carbazato de metilo y un ex-
ceso molar ligero de trietilamina a -78°C. La mezcla re-
10 sultante es permitido que se caliente hasta temperatura
ambiente y es agitada durante aproximadamente 16 horas. La
mezcla es concentrada bajo vacío a temperatura ambiente y
el residuo es luego extraído con varias porciones de éter.
El extracto etérico es concentrado bajo vacío a temperatura
15 ambiente hasta dar un sólido ceroso que es utilizado direc-
tamente en la reacción subsiguiente sin ulterior purifica-
ción. Alternativamente, la eliminación de trietilamina y
el uso de dos equivalentes de carbazato de metilo rinde el
producto cristalino.

20 En la ejecución del procedimiento de acuerdo con
la invención, una suspensión de N¹,N⁴-dióxido de 2-halome-
tilquinoxalina en un solvente inerte a la reacción tal co-
mo el acetonitrilo es calentada con agitación a una tempe-
ratura de 75 a 85°C, preferiblemente a temperatura de re-
25 flujo. De uno a dos equivalentes molares, preferiblemente
un ligero exceso molar, de carbonato de potasio anhidro en
polvo y N-metoxicarbonil-N'-trifilhidrazina son agregados
a la suspensión en una sola porción. En aquellos casos en
que se separa un sólido en pocos minutos, se continúa ca-
30 lentando durante 30-40 minutos, y luego el sólido es reco-

1 lectado y secado. Cuando no se separa un sólido, se conti-
núa calentando hasta que la cromatografía en capa delgada
indica la ausencia del di-N-óxido de 2-halometilquinoxali-
na sustituido en la posición 3. La mezcla es filtrada y el
5 filtrado es concentrado bajo vacío a temperatura ambiente
para dar un aceite ámbar que se cristaliza a partir de eta-
nol absoluto.

Los derivados de quinoxalina preparados mediante
el procedimiento de acuerdo con esta invención exhiben fuer-
10 tes efectos antibacterianos contra las bacterias Gram-posi-
tivas y Gram-negativas. Como resultado de esta actividad,
los compuestos son útiles como antimicrobiano industrial,
por ejemplo, en el tratamiento del agua, control de babazas
del agua, preservación de pintura y de madera, así como pa-
15 ra aplicación tópica como desinfectantes.

Además, los compuestos preparados mediante el pro-
cedimiento de esta invención son útiles en medicina veteri-
naria para el tratamiento de infecciones en animales. Para
dosificaciones de administración oral de 1 mg/kg a 60 mg/kg
20 de peso corporal, pueden ser empleados. En el caso de aves
de corral y animales domésticos, un compuesto es administra-
do convenientemente mezclando con el alimento al mismo o
como solución diluida o suspensión, por ejemplo, una solu-
ción al 0,1% como bebida.

25 Los compuestos preparados mediante el procedimien-
to de la presente invención son administrados preferible-
mente por inyección subcutánea o intramuscular a una dosi-
ficación de aproximadamente 10 a 100 mg/kg de peso corporal.
Los vehículos apropiados para inyección parenteral pueden
30 ser acuosos tales como agua, solución salina isotónica y

1 dextrosa isotónica o no acuosos tales como aceites grasos
de origen vegetal, glicerol, propilenglicol y sorbitol.

Los compuestos preparados mediante el procedi-
miento de esta invención, son útiles para la promoción del
5 aumento de peso y el consumo de alimentos en animales, por
ejemplo aves de corral y porcinos. El agregado de un bajo
nivel de uno o más de los di-N-óxidos de quinoxalina aquí
descritos en el alimento o una solución para beber a un
nivel de 0,1 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal por día du-
10 rante una parte principal del período de crecimiento acti-
vo del animal da como resultado una aceleración en la tasa
de crecimiento y mejora la eficiencia alimentaria (la can-
tidad de kilogramos de alimentación requeridos para produ-
cir un kilogramo de aumento de peso).

15 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación
de los novedosos intermediarios de fórmula (III) y la pre-
paración de los productos finales de acuerdo con el proce-
dimiento de la presente invención.

20 Ejemplo I

N-metoxicarbonil-N'-trifilhidrazina

Se agregó anhídrido triflico (35,4 mmoles) en
25 cloruro de metileno (40 ml) por gotas a una solución de car-
bazato de metilo (35,5 mmoles) y trietilamino (38,9 mmoles)
en cloruro de metileno (200 ml) a -78°C con agitación. La
mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente
y se agitó durante 16 horas. La mezcla fue concentrada a
30 temperatura ambiente bajo vacío y el residuo fue extraído

1 con tres porciones de 100 ml de éter bajo reflujo. El ex-
tracto etérico combinado fue concentrado bajo vacío a tem-
peratura ambiente para dar un sólido ceroso (5,26 g, aprox.
67%). El espectro rmn del producto en bruto fue coherente
5 con el producto contaminado esperado, con la sal trietilam-
nica del ácido triflico. El material en bruto fue usado
directamente sin ulterior purificación para las reacciones
subsiguientes.

Se agregó carbazato de metilo (336mmoles) duran-
10 te un período de 20 minutos con agitación a una solución
de anhídrido triflico (178 mmoles) en cloruro de metileno
(2000 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78°C . Se de-
jó calentar la solución resultante a temperatura ambiente
y se la agitó durante 20 horas. La suspensión espesa blan-
ca que resultó fue concentrada bajo vacío a temperatura am-
15 biente para dar un sólido blanco. Este material fue tritu-
rado con éter dietílico (450 ml) y se recolectó para dar
la sal carbazato de metilo del ácido triflico. El filtra-
do de éter dietílico fue concentrado bajo vacío a tempera-
20 tura ambiente para dar un sólido blanco que fue triturado
con hexano, recolectado, lavado con hexano y secado para dar
el producto bajo la forma de un sólido blanco cristalino
(rendimiento, 84%) p. f. $107-109^{\circ}\text{C}$.

Análisis para $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_4\text{N}_2\text{F}_3\text{S}$:

Calculado: C, 16,21; H, 2,25; N, 12,61

Encontrado: C, 16,24; H, 2,20; N, 12,68.

1

EJEMPLO IIN-metoxicarbonil-N'-tresilhidrazina

5

Se repitió el método del ejemplo I empleando cloruro de tresilo en lugar del anhídrido trifílico.

EJEMPLO III10 N-metoxicarbonil-N'-metanosulfonilhidrazina

Piridina (0,02 mol) fue agregada con agitación a una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,02 mol) y carbazato de metilo (0,02 mol) en cloroformo (30 ml). La solución resultante fue calentada a reflujo durante alrededor de 4 horas y luego fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada bajo vacío a temperatura ambiente para dar un aceite blanco. La concentración de una solución de acetato de etilo del aceite dio un sólido blanco (4,86 g). El sólido blanco fue cromatografiado en una columna que contenía 300 g de gel de sílice 60 (E. Merck, Darmstadt, Alemania) desarrollada con cloroformo:metanol (98:2) para dar el producto puro en forma de un sólido blanco (2,5 g, 74%), p. f. 108-109°C.

25 Análisis para $C_3H_8O_4N_2S$:

Calculado: C, 21,45; H, 4,80; N, 16,67

Encontrado: C, 22,13; H, 4,89; N, 16,78.

30

1

EJEMPLO IVN-metoxicarbonil-N'-tosilhidrazina

5

Se agregó piridina (0,3 mol) con agitación a una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (0,3 mol) y carbazato de metilo (0,3 mol) en cloroformo (500 ml). La solución resultante fue calentada a reflujo durante aproximadamente 3 horas y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue vertida en ácido clorhídrico 1N (300 ml) con agitación y luego diluida con agua (900 ml). La suspensión resultante fue filtrada y el material secado para dar un sólido blanco cristalino (52,8 g, 72%), p. f. 149-150°C.

15

Análisis para $C_9H_{12}O_4N_2S$:

Calculado: C, 44,30; H, 4,96; N, 11,48

Encontrado: C, 44,12; H, 4,88; N, 11,61.

20

EJEMPLO VN¹,N⁴-dióxido de metil-3-(2-quinoxalinilmetilén)carbazato

Una suspensión de N¹,N⁴-dióxido de 2-bromometil-25 quinoxalina (6 mmoles) en acetonitrilo (70 ml) fue calentada a reflujo con agitación. Se agregaron carbonato de potasio anhidro en polvo (6,52 mmoles) y N-metoxicarbonil-N'-trifilhidrazina (6,6 mmoles) a la suspensión, en una porción. Se separó un sólido de la solución incipiente que 30 resultó, en el término de unos pocos minutos. La mezcla

1 fue calentada bajo reflujo durante un total de 1,5 horas.
El sólido fue recolectado, lavado sucesivamente con dos por-
ciones de 20 ml cada una de acetonitrilo y éter, y secado
hasta mantener su peso constante, para dar un sólido amari-
5 llo oscuro (1,89 g, aprox. 100%). El producto en bruto
fue suspendido en bicarbonato de sodio al 5% (50 ml) duran-
te 30 minutos, recolectado, lavado con agua, y luego recris-
talizado a partir de ácido acético (30 ml). El producto
recristalizado fue lavado con dos porciones de 20 ml de
10 éter, para dar el producto bajo la forma de un polvo cris-
talino amarillo; p. f. 243°C (Patente estadounidense No.
3.371.090).

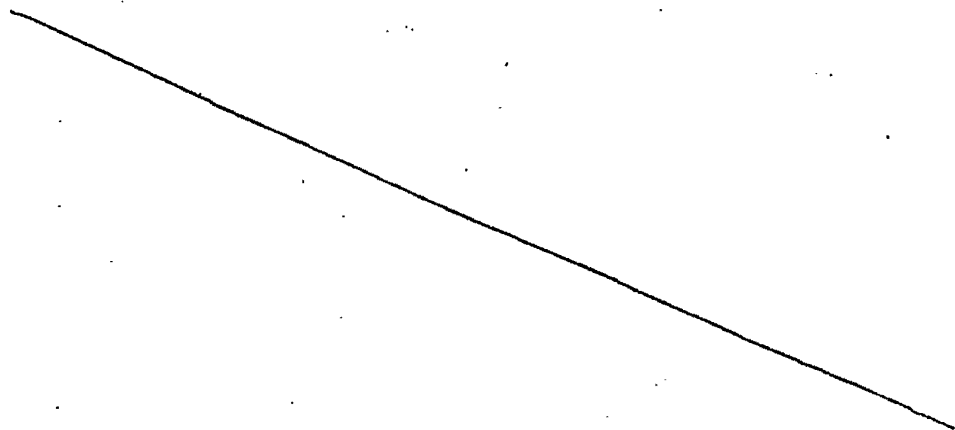
EJEMPLO VI

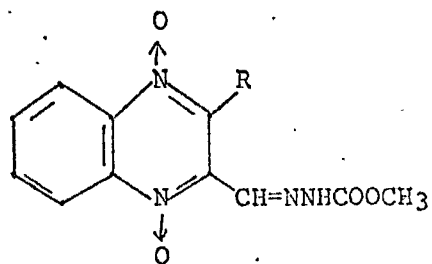
15

Se puede repetir el método del ejemplo V emplean-
do los correspondientes N¹,N⁴-dióxidos de 2-clorometilqui-
noxalina sustituidos en la posición 3, para obtener com-
puestos con actividades antibacterianas comparables, con-
20 forme a la fórmula:

25

30





R

CONH₂

CONHCH₂CHOHCH₃

10

CONHCH₂CH₃

CON(CH₃)₂

CONHCH₂CH₂CH₃

CONH-n-C₄H₉

15

CONHCH₂CH₂NH₂

CH₂CH₂OH

CHOHCH₂CH₃

COCH₂CH₃

20

COCH₂CH₂CH₃

CH₃

C₂H₅

C₄H₉

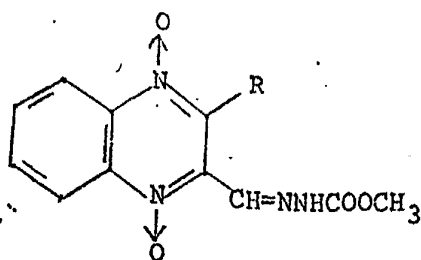
25

EJEMPLO VII

Se repitió el método del ejemplo V empleando los correspondientes N¹,N⁴-dióxidos de 2-bromometilquinoxalina sustituidos en la posición 3 para obtener los compuestos

30

1 siguientes con la fórmula:



10

R	P. F. (°C)	% Rendimiento
CH ₂ OH	208-210 (desc.)	27
15 CH(OH)CH ₃	145 (desc.)	12
COC ₆ H ₅	220 (desc.)	57
CONHCH ₃ *	244 (desc.)	9
COCH ₃	238 (desc.)	5

20 *Patente estadounidense No. 3.839.326.

25 La Tabla I ilustra los espectros antibacterianos de los compuestos sobre los que hasta ahora no ha habido información. Estas pruebas fueron realizadas preparando tubos de caldo nutritivo con concentraciones gradualmente crecientes de cada compuesto y luego sembrando los caldos con el organismo especificado en particular. La concentración inhibitoria mínima indicada en la tabla I es la concentración mínima del compuesto (en microgramos/ml) a la cual dejó de crecer el microorganismo. Las pruebas fueron reali-

30

1 TABLA I (Continuación)

Organismo	R	R			
		$\begin{matrix} -CH_2 \\ HO \end{matrix}$	$\begin{matrix} -CH(OH) \\ HO \end{matrix}$	$\begin{matrix} -COO \\ C_6H_5 \end{matrix}$	$\begin{matrix} -COO \\ C_3 \end{matrix}$
10 <u>Salmonella cholerae-suis</u> 58B242		3,12	6,25	12,5	3,12
15 <u>Pasteurella multocida</u>	59A001	<0,39	3,12	6,25	0,78
	59A002	<0,39	3,12	12,5	1,56
	59A006	<0,39	--	--	--

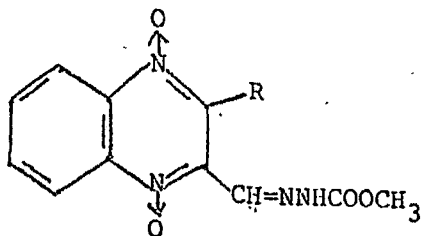
20 - REIVINDICACIONES -

25 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:

30 1ª.- Un procedimiento para preparar un carbazato de acuerdo con la fórmula:

1

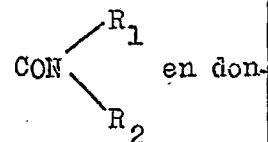
5



...I...

10

en la cual R es hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcanóilo con 2 a 7 átomos de carbono, benzóilo o

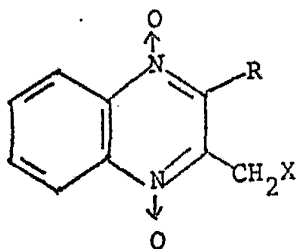


15

de cada uno de R₁ y R₂ es hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo con 1 a 6 átomos de carbono o aminoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, caracterizado porque un compuesto de acuerdo con la fórmula:

20

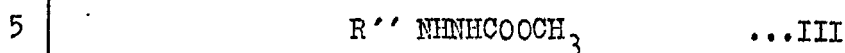
25



...II

30 en la cual R tiene el significado dado precedentemente y

1 X es cloro o bromo, se hace reaccionar con uno a dos equi-
valentes de un carbonato de metal alcalino y de uno a dos
equivalentes de una hidrazina de acuerdo con la fórmula:



en la cual R' es CF_3SO_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_2$, CH_3SO_2 ó $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ en
un solvente inerte a la reacción a una temperatura de 75°
a 85°C y dicho carbazato de fórmula (I) es recuperado sub-
10 siguientemente.

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, caracterizado porque dicho carbonato de metal
alcalino es el carbonato de potasio.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
15 cación 1 ó 2, caracterizado porque dicho solvente inerte a
la reacción es acetonitrilo.

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque X es
bromo.

20 5ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN CARBAZA-
TO.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

25

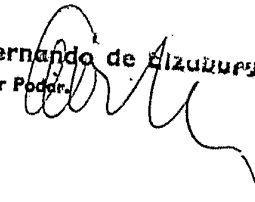
30

1 Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, 20. JUN 1977

5

P. A. **Fernando de Elizalde**
Por Poder.



10

15

20

25

30

RMB.

