

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(19) ES	(11) NUMERO 467.189	(10) AI
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 21 febrero 1.978	

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO Parcial 772.154	(32) FECHA 25.2.1977	(33) PAIS Estados Unidos
--	-------------------------	-----------------------------

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

(54) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS PIRROLOQUINOXALINAS Y PIRROLOBENZODIAZEPINONAS.

(71) SOLICITANTE (S)	ELI LILLY AND COMPANY.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE	307 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana 46206 EE.UU.
(72) INVENTOR (ES)	Richard Elmer Holmes, de nacionalidad estadounidense.
(73) TITULAR (ES)	El mismo solicitante.
(74) REPRESENTANTE	DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de nuevas pirroloquinoxalinonas y pirrolobenzo-
diazepinonas que son útiles como agentes anti-inflamatorios
y antitrombóticos.

5 Las quinoxalinonas sustituidas son conocidas como agen-
tes antivíricos e inflamatorios: véase, por ejemplo, la pa-
tente británica 1.394.170 (Derwent Agdoc. 33957U) o la paten-
te belga 818.784 (Derwent Agdoc. 3871W). Acheson también ha
descrito en J.Chem.Soc., 4731 (1950) quinoxalinonas de inte-
10 rés biológico. Durante la segunda guerra mundial el grupo que
trabajaba bajo la dirección de F.H.S. Curd sugirió las quino-
xalinas sustituidas como compuestos antimaláricos; véase, por
ejemplo, J.Chem.Soc., 1260 (1949). Cheeseman, J.Chem.Soc.
15 1955, 1804, describió quinoxalinonas y quinoxalindionas pero
sin citar ninguna aplicación particular de las mismas.

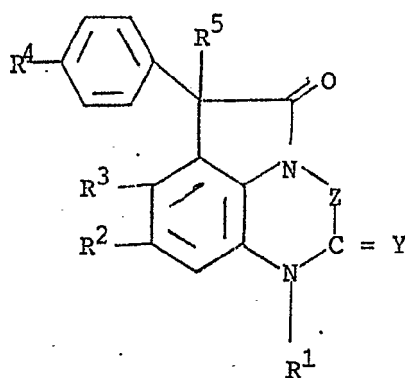
 Las pirroloquinoxalinas son conocidas pero la mayoría
de las referencias bibliográficas tratan de moléculas linea-
les; los tres anillos están alineados. Por ejemplo, la dode-
cahidropirrolo{1,2-a}quinoxalina ha sido mencionada en J.Am.
20 Chem.Soc. 72, 2982 (1950); la 2H-pirrolo{2,3-b}quinoxalina
es mencionada en J.Ind.Chem.Soc., 40, 358 (1963) y las 6H-pi-
rrolo{2,3-g}quinoxalina está descrita en Bio.Chem.J. 69, 59
(1958). En Tetrahedron Letters 1969, 1581, Angew.Chem.Int.Ed.
25 Engl. 1968, 751 y Chem.Pharm.Bull. 1970, 2065, también se men-
cionan otras pirroloquinoxalinas lineales. Una referencia
describe las pirroloquinoxalinas fusionadas; en la patente
estadounidense 3.813.392 se describen las 3H-pirrolo{1,2,3-
de}quinoxalin-2-onas, útiles como depresores del sistema ner-
30 vioso central.

 Una pirrolo{1,2,3-ef} {1,5} benzodiazepina {denominada

1 [1,4-diazepino(3,1-h,i)indol] fué preparada por Maitlis,
Proc.Chem.Soc. 1957, 354.

El objeto de esta invención es proporcionar nuevos com-
puestos farmacéuticos y un procedimiento para su preparación.

5 Esta invención proporciona un procedimiento para la pre-
paración de nuevos compuestos de fórmula:

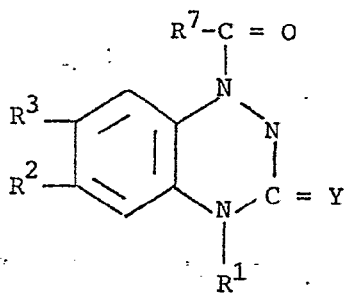


donde

- 15 R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;
 R^2 , tomado individualmente, es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 ,
alcoxi C_1-C_3 o cloro y
 R^3 , tomado individualmente, es hidrógeno o bien
20 R^2 y R^3 unidos junto con los átomos de carbono a los que
están enlazados forman un anillo bencénico;
 R^4 es hidrógeno, cloro o flúor;
 R^5 es hidroxilo, hidrógeno o fenilo;
Y es oxígeno o dos átomos de hidrógeno;
25 Z es $-CH_2-CH_2-$ o CHR^6- , donde R^6 es hidrógeno o alquilo
 C_1-C_3 ;

cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un
compuesto de fórmula:

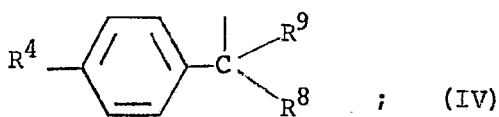
1



5

donde Y, Z, R¹, R² y R³ son los definidos anteriormente y R⁷ es -CH=NOH o

10



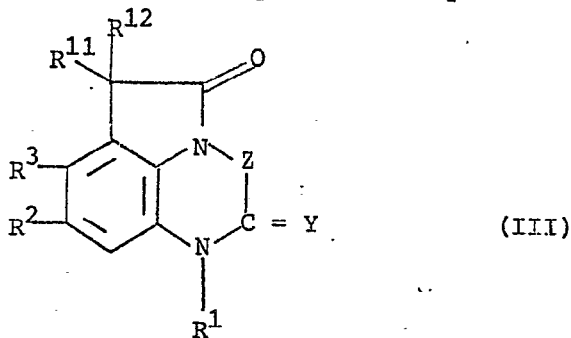
donde R⁸ es hidrógeno o fenilo;

R⁹ es cloro, hidroxilo o alcanoiloxi C₁-C₄,

15

con un catalizador de Friedel-Crafts del tipo de ácido de Lewis o ácido protónico, para preparar un compuesto de fórmula:

20



25

donde Y, Z, R¹, R² y R³ son los definidos anteriormente y R¹¹

es R⁵ y R¹² es -R⁴, o bien R¹¹ y R¹² se combinan para

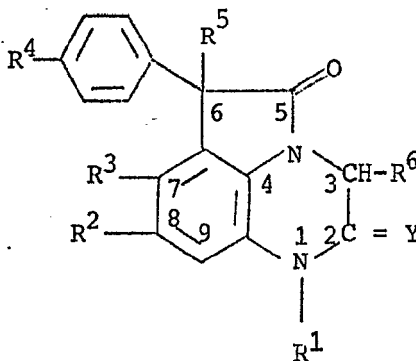
30

formar un átomo de oxígeno ceto, y hacer reaccionar el compuesto donde R¹¹ y R¹² se combinan para formar un átomo de oxígeno ceto con bromuro de (R⁴)-fenilmagnesio o con (R⁴)-fenil-

1 litio.

Cuando en la Fórmula I Z es CHR⁶, la estructura resultante es una pirroloquinoxalinona indicada a continuación, con los átomos del anillo numerados convencionalmente:

5



10

donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ e Y tienen los significados dados anteriormente. En la estructura anterior, cuando Y es oxígeno, el compuesto resultante es una 1H-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona. Cuando Y es H₂, los compuestos se denominan 2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-5(6H)-onas.

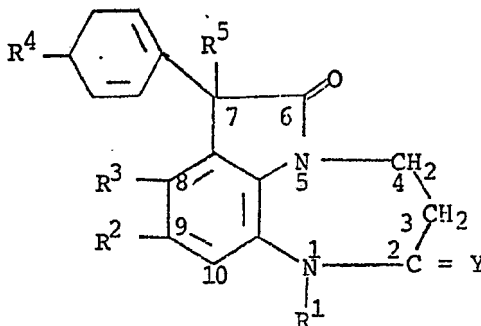
15

Cuando R² y R³ en los compuestos anteriores forman un anillo bencénico, los compuestos correspondientes se denominan 1H-benzo[g]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-2,5(3H,6H)-dionas o 2,3-dihidro-1H-benzo[g]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-5(6H)-onas.

20

Los compuestos donde Z es -CH₂-CH₂- están ilustrados a continuación:

25



30

1 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e Y tienen el significado dado ante-
riormente. Cuando Y es oxígeno, los compuestos se denominan
3,4-dihidro-1H-pirrolo{1,2,3-ef}{1,5} benzodiazepin-2,6(3H,7H)-
5 dionas. Cuando Y es dos átomos de hidrógeno, los compuestos
se denominan 1,2,3,4-tetrahidro-1H-pirrolo{1,2,3-ef}{1,5} ben-
zodiazepin-6(7H)-onas. Cuando R^2 y R^3 en la fórmula anterior
forman un anillo bencénico, los compuestos correspondientes
se denominan 8,9-benzo-3,4-dihidro-1H-pirrolo{1,2,3-ef}{1,5}-
10 benzodiazepin-2,6(3H,7H)-dionas o 1,2,3,4-tetrahidro-8,9-ben-
zo-1H-pirrolo{1,2,3-ef}{1,5} benzodiazepin-6(7H)-onas.

En las fórmulas anteriores, cuando R^1 , R^2 o R^6 es alqui-
lo C_1-C_3 , representan metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.
Cuando R^2 es alcoxi C_1-C_3 , representa los siguientes grupos:
metoxi, etoxi, n-propoxi o isopropoxi.

15 Los compuestos de partida de Fórmula II se preparan por
reacción de un haluro de acetilo con una quinoxalina o diaze-
pina adecuadas, conteniendo los sustituyentes Y, R^1 , R^2 y R^3
deseados. El haluro de acetilo a utilizar está apropiadamen-
te sustituido con un grupo R^7 como indica la Fórmula II ante-
rior.

20 El compuesto de partida resultante de Fórmula II se ha-
ce reaccionar con un catalizador de Friedel-Crafts del tipo
de ácido de Lewis o ácido protónico para obtener los produc-
tos de Fórmula I. Una buena descripción de estos catalizado-
res se encuentra en la obra de Olah, Friedel-Crafts and Rela-
ted Reactions, Interscience Publ., New York, Londres y Sydney
25 (1963), vol. I, capítulo III y IV.

30 Como se explica en esta referencia, los catalizadores
de ácido de Lewis son los catalizadores clásicos de las reac-
ciones de Friedel-Crafts. Los haluros metálicos como cloruro

1 de aluminio, bromuro de aluminio, cloruro de cinc, trifluoruro
ro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro, tetra-
cloruro de titanio, tetrabromuro de titanio, cloruro estánni-
co, bromuro estánnico, tricloruro de bismuto y cloruro férrico
5 co son catalizadores muy conocidos que son útiles en esta
reacción.

Los catalizadores del tipo ácido protónico también son
útiles en la reacción de Friedel-Crafts. Por ejemplo, en ge-
neral los ácidos fuertes son catalizadores útiles. Más espe-
cialmente, son catalizadores útiles en esta reacción los áci-
dos protónicos ilustrativos como ácido fosfórico, ácido poli-
fosfórico, ácido perclórico, ácido clorosulfónico, ácidos
alquilsulfónicos como los ácidos metanosulfónico y etanosul-
fónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfúrico, fluoruro de
15 hidrógeno, ácido cloroacético y ácido trifluoroacético.

Los catalizadores de Friedel-Crafts preferidos son el
ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, cloruro de aluminio y
ácido metanosulfónico.

La reacción que da lugar a la formación de los compues-
tos de Fórmula I puede llevarse a cabo en un disolvente o
20 sin disolvente. Cuando el catalizador es un ácido protónico,
generalmente se prefiere no utilizar disolvente. Cuando el
catalizador es cloruro de aluminio, habitualmente se prefie-
re no utilizar disolvente y efectuar la reacción a la tempera-
25 tura de fusión o a una temperatura superior a ella.

Sin embargo, como indica Olah, antes citado, en el capí-
tulo IV, en las reacciones de Friedel-Crafts se utilizan co-
rrientemente disolventes y también pueden utilizarse en este
procedimiento si se desea. Puede emplearse cualquier disolven-
30 te que no sea alquilado en las condiciones de Friedel-Crafts.

1 Por ejemplo, puede utilizarse disulfuro de carbono, éter de petróleo, diclorometano, nitrobenzeno y nitroalcanos. El dimetilsulfóxido también es frecuentemente un disolvente útil.

5 En la reacción pueden emplearse temperaturas desde la ambiente hasta 200°C. En general, es aconsejable operar a la temperatura de fusión o a una temperatura ligeramente superior cuando se emplea un haluro metálico como catalizador, especialmente cloruro de aluminio. Un intervalo preferido de
10 temperaturas es de 50° a 150°C.

Cuando el compuesto de Fórmula II contiene un grupo
15 R^7 isonitrosometilo, el compuesto resultante de Fórmula III contiene un átomo de oxígeno ceto, que está representado por R^{11} y R^{12} en la Fórmula III. Este compuesto se hace reaccionar después con un bromuro de fenilmagnesio o con fenil-litio, sustituido en ambos casos con R^4 , para completar el compuesto de Fórmula I. La reacción anterior puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte, preferiblemente un éter como éter dietílico, éter dipropílico y tetrahidrofurano.

20 La reacción anterior se realiza en condiciones suaves, preferiblemente a temperaturas de 0°C a la temperatura ambiente.

Esta invención es ilustrada además mediante los siguientes ejemplos y preparaciones específicos. La síntesis de un
25 compuesto típico de Fórmula I a partir de un compuesto de Fórmula II donde R^9 es cloro será mostrada en primer lugar.

PREPARACION 1

30 Se prepara una solución que contiene 10 g de 3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona y 9,6 g de trietilamina en 700 ml de benceno. Se añade a la solución bencénica anterior una solu-

1 ción de 18 g de cloruro de α,α -difenil- α -cloroacetilo en
150 ml de benceno. La mezcla de reacción resultante se calien
ta a la temperatura de reflujo durante 6 horas. Un sólido
que se separa durante la reacción se aísla por filtración.
5 Separando el disolvente del filtrado se obtiene como residuo
la 4-(α,α -difenil- α -cloroacetil)-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-
2-ona formada en la reacción anterior. Por recristalización
de este residuo en benceno se obtiene un producto purificado
que funde a 171-172°C; rendimiento: 11,2 g.

10

EJEMPLO 1

15

20

25

30

Se mezclan 18 g de 4-(α -fenil- α -cloroacetil)-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona con 250 g de ácido polifosfórico. La mezcla se calienta a 110°C durante 5 horas y después se vierte en 2000 ml de agua. Se separa por filtración el precipitado sólido y la torta del filtro se lava con agua. Después la torta del filtro se disuelve en 2000 ml de tetrahydrofurano y la solución resultante se seca. Se separa el tetrahydrofurano a vacío dejando un aceite rojo espeso que se extrae con tres porciones de 1500 ml de cloroformo caliente. Se combinan los extractos cloroformicos y se separa el cloroformo por evaporación a vacío. El residuo resultante está constituido por la 6-fenil-1H-pirroló(1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona formada en la reacción anterior, que funde a 235-238°C después de recristalizar en etanol. Una segunda recristalización en cloroformo produce un material cristalino que funde entre 241 y 245°C, rendimiento: 6,3 g.

Análisis:

Calculado: C, 71,72; H, 4,50; N, 10,60; O, 12,11

Encontrado: C, 71,81; H, 4,35; N, 10,10; O, 12,19.

Otras síntesis similares se realizan como sigue.

1

EJEMPLO 2

5

Siguiendo el procedimiento anterior, se cicla la 4-(α -
(p-clorofenil)- α -cloroacetil)-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-
ona con ácido polifosfórico, para producir con un rendimiento
del 49 % la 6-(p-clorofenil)-1H-pirrolo{1,2,3-de}quinoxalin-
2,5(3H,6H)-diona que funde a 258-264°C con descomposición
después de recristalizar en acetona.

10

Análisis:

Calculado : C, 64,66; H, 3,71; N, 9,38; O, 10,71
Cl, 11,87

Encontrado: C, 64,66; H, 4,00; N, 9,04; O, 10,99
Cl, 11,59.

15

EJEMPLO 3

Siguiendo el procedimiento anterior, se cicla la 4-(α -
(p-fluorfenil)- α -cloroacetil)-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-
ona con ácido polifosfórico para producir, con un rendimien-
to del 48 %, la 6-(p-fluorfenil)-1H-pirrolo{1,2,3-de}quino-
xalin-2,5(3H,6H)-diona que funde a 272-275°C con descomposi-
ción después de recristalizar en una mezcla disolvente de
metanol-tetrahidrofurano.

20

Análisis:

Calculado : C, 68,08; H, 3,93; N, 9,92; F, 6,73

Encontrado: C, 68,10; H, 3,67; N, 9,68; F, 6,93.

25

EJEMPLO 4

Siguiendo el procedimiento anterior, se cicla la 4-(α -
difenil- α -cloroacetil)-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona en
ácido polifosfórico para obtener, con un rendimiento del 56 %,
la 6,6-difenil-1H-pirrolo{1,2,3-de}quinoxalin-2,5(3H,6H)-
diona que funde a 253-255°C con descomposición después de
recristalizar en metanol.

30

1 Análisis:

Calculado : C, 77,63; H, 4,74; N, 8,23

Encontrado: C, 76,95; H, 4,64; N, 7,64.

5 El siguiente ejemplo describe una ciclación con un ácido de Lewis.

EJEMPLO 5

10 Una mezcla de 15 g de 4-(α -fenil- α -cloroacetil)-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona en 50 g de cloruro de aluminio se calienta durante 30 minutos a una temperatura comprendida entre 180 y 200°C. La mezcla de reacción caliente se vierte sobre 1000 g de una mezcla de agua y hielo. El precipitado sólido resultante se separa por filtración y la torta del filtro se lava con agua. Por recristalización de la torta del filtro en cloroformo se obtiene 6-fenil-1H-pirrolo{1,2,3-
15 de}quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona que funde a 236-240°C después de una segunda recristalización en etanol; rendimiento: 63 %.

Análisis:

Calculado : C, 72,72; H, 4,58; N, 10,60; O, 12,11

Encontrado: C, 72,20; H, 4,47; N, 10,33; O, 12,49.

20 Las siguientes son preparaciones de compuestos 1-alquílicos de Fórmula I.

PREPARACION 2

25 Se prepara 1-n-propil-1H-quinoxalin-2-ona por el método de Cheeseman, J.C.S., 1804 (1955). Una mezcla de 9,2 g de 1-n-propil-1H-quinoxalin-2-ona y 3 g de paladio al 5 % en carbón en 200 ml de tetrahidrofurano se hidrogena a 60 psi (4,2 kg/cm²) durante 6 horas. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora a sequedad a vacío. El residuo, que comprende la 1-n-propil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona formada en la reacción anterior, se cristaliza en
30

1 hexano y funde a 78-80°C (rendimiento: 7,4 g).

Análisis:

Calculado : C, 69,45; H, 7,42; N, 14,73

Encontrado: C, 69,70; H, 7,67; N, 14,67.

5 Los derivados 4-(α -fenil- α -cloroacetílicos) de la 1-
alquil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona anterior y de otras
alquilquinoxalinonas relacionadas con ella se preparan por
el método de la Preparación 1. La 4-(α -fenil- α -cloroacetil)-
1-metil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona funde a 108-111°C
10 después de recrystalizar en metanol.

Análisis:

Calculado : C, 64,87; H, 4,80; N, 8,90; Cl, 11,26

Encontrado: C, 64,66; H, 4,51; N, 8,69; Cl, 11,54.

15 La 4-(α -fenil- α -cloroacetil)-1-etil-3,4-dihidro-1H-qui-
noxalin-2-ona funde a 119-123°C después de recrystalizar en
una mezcla de benceno-hexano.

Análisis:

Calculado : C, 65,75; H, 5,21; N, 8,52; Cl, 10,78

Encontrado: C, 65,61; H, 5,27; N, 8,53; Cl, 11,04.

20 La 4-(α -fenil- α -cloroacetil)-1-n-propil-3,4-dihidro-
1H-quinoxalin-2-ona funde a 105-108°C después de recrista-
lizar en una mezcla disolvente de benceno-hexano.

Análisis:

Calculado : C, 66,57; H, 5,59; N, 8,17; Cl, 10,34

Encontrado: C, 66,30; H, 5,71; N, 8,10; Cl, 10,05.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, los deriva-
dos 4-(α -fenil- α -cloroacetílicos) anteriores se ciclan en
presencia de ácido polifosfórico para formar la correspon-
diente 1H-pirrolo(1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona. Los
30 compuestos así preparados tienen las siguientes caracterís-

1 ticas:

EJEMPLO 6

5 1-Metil-6-fenil-1H-pirrolo{1,2,3-de}quinoxalin-2,5-(3H,6H)-diona que funde a 142-144°C después de recristalizar en etanol; rendimiento: 71 %.

Análisis:

Calculado : C, 73,37; H, 5,07; N, 10,07

Encontrado: C, 73,34; H, 5,15; N, 10,04.

EJEMPLO 7

10 1-Etil-6-fenil-1H-pirrolo{1,2,3-de} quinoxalin-2,5-(3H,6H)-diona que funde a 158-161°C después de recristalizar en una mezcla disolvente de benceno-acetona; rendimiento 67 %.

Análisis:

Calculado : C, 73,95; H, 5,52; N, 5,58

15 Encontrado: C, 73,98; H, 5,54; N, 9,33

EJEMPLO 8

20 1-n-Propil-6-fenil-1H-pirrolo{1,2,3-de}quinoxalin-2,5-(3H,6H)-diona que funde a 147-150°C después de recristalizar en metanol; rendimiento 52 %.

Análisis:

Calculado : C, 74,49; H, 5,92; N, 9,24

Encontrado: C, 71,08; H, 5,65; N, 8,32.

25 Las siguientes preparaciones describen la síntesis de compuestos de Fórmula I donde R⁶ es alquilo a partir de un compuesto de Fórmula II donde R⁹ es hidroxilo.

PREPARACION 3

30 Se prepara una mezcla que contiene 20 g de 3-metil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona, 13,3 g de trietilamina y 700 ml de benceno. La mezcla se calienta a la temperatura de reflujo y se añaden 28 g de cloruro de α -acetoxi- α -fenilacetilo en 80

1 ml de benceno. La mezcla de reacción resultante se calienta
a la temperatura de reflujo durante 4 horas. El sólido que
precipita durante este periodo de calefacción se separa por
filtración y el filtrado se evapora a sequedad a vacío. El
5 residuo, que comprende la 4-(α -acetoxi- α -fenilacetil)-3-me-
til-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona formada en la reacción
anterior, se recristaliza en etanol, fundiendo a 215-218°C;
rendimiento: 19,3 g.

Análisis:

10 Calculado : C, 67,45; H, 5,36; N, 8,28; O, 19,18

Encontrado: C, 67,73; H, 5,48; N, 8,36; O, 19,91..

Se prepara una solución de 11 g de 4-(α -acetoxi- α -fe-
nilacetil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona en 200 ml
de etanol. Se añaden 20 ml de agua y 10 ml de solución acuo-
15 sa de hidróxido sódico 1N y la mezcla de reacción resultante
se calienta a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Des-
pués se ajusta el pH de la solución a 6 con ácido clorhídrico
acuoso 1N. El etanol se separa de la solución acuosa a vacío.
La solución acuosa se extrae después tres veces con 200 ml
20 cada vez de cloroformo. Los extractos clorofórmicos se com-
binan, se secan y se separa el cloroformo de los mismos por
evaporación a vacío. El residuo, que comprende la 3-(α -hidro-
xi- α -fenilacetil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona
25 formada en la reacción anterior, se recristaliza en una mez-
cla disolvente de benceno-hexano y funde por debajo de 120°C;
rendimiento: 5,4 g.

Análisis:

30 Calculado.: C, 68,91; H, 5,44; N, 9,45; O, 16,20

Encontrado: C, 68,76; H, 5,63; N, 11,31; O, 14,86.

EJEMPLO 9

1 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, la 4-(α -hidroxi- α -fenilacetil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona preparada en la reacción anterior se cicla con ácido polifosfórico para dar 6-fenil-3-metil-1H-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona que funde a 208-211°C después de recristalizar en una mezcla disolvente de etanol-hexano; rendimiento: 38 %.

Análisis:

10 Calculado : C, 73,36; H, 5,07; N, 10,07; O, 11,50

Encontrado: C, 73,13; H, 5,02; N, 10,07; O, 11,85.

EJEMPLO 10

15 Siguiendo la serie anterior de reacciones, la 3-etil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona se hace reaccionar con cloruro de (α -acetoxi- α -fenilacetilo) para dar el correspondiente derivado 4-(α -acetoxi- α -fenilacetílico); el grupo acetilo se separa por hidrólisis básica y el derivado α -hidroxi resultante se cicla con ácido polifosfórico para dar 6-fenil-3-etil-1H-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona que funde a 205-208°C después de recristalizar en metanol; rendimiento: 38 %.

Análisis:

20 Calculado : C, 73,95; H, 5,52; N, 9,50; O, 10,95

Encontrado: C, 73,83; H, 5,32; N, 9,80; O, 11,09.

25 La siguiente serie de reacciones muestra otra síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

PREPARACION 4

30 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 3, la 3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona se hace reaccionar con cloruro de (α -acetoxi- α -fenilacetilo) para formar 4-(α -acetoxi-

1 α -fenilacetil)-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona que funde a 156-158°C después de recristalizar en metanol.

Análisis:

Calculado : C, 66,66; H, 4,91; N, 8,64; O, 19,73.

5 Encontrado: C, 66,57; H, 4,92; N, 8,45; O, 19,53.

El compuesto acetoxi anterior se hidroliza a la 4-(α -hidroxi- α -fenilacetil)-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona de la forma siguiente: se disuelven 56 g de 4-(α -acetoxi- α -fenilacetil)-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona en 350 ml de metanol. Se añaden 10 ml de di-isopropiletilamina y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante unas 18 horas. El disolvente se separa a vacío y el residuo resultante, que comprende la 4-(α -hidroxi- α -fenilacetil)-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona formada en la reacción anterior, se recristaliza en una mezcla disolvente de benceno-etanol; p.f. 177-178°C; rendimiento: 36,5 g.

10

15

Análisis:

Calculado : C, 68,08; H, 5,00; N, 9,92; O, 17,00

20 Encontrado: C, 67,80; H, 4,76; N, 9,71; O, 17,27.

EJEMPLO 11

25

Se ciclan 36 g del derivado 4-(α -hidroxi- α -fenilacetílico) anterior en 800 g de ácido polifosfórico para dar 26 g de 6-fenil-1H-pirrolo(1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona que presenta las características físicas anteriormente indicadas en el Ejemplo 1.

La siguiente serie de reacciones muestra la síntesis de los compuestos con sustituyentes R².

PREPARACION 5

30

Se prepara N-(2-nitro-4-clorofenil)glicina por el procedimiento de J.Chem.Soc., 1260 (1949) y la glicina sustituf-

1 da se cicla para dar 7-cloro-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona
utilizando un procedimiento también descrito en la citada
referencia. La reacción de 7-cloro-3,4-dihidro-1H-quinox-
lin-2-ona con cloruro de α -cloro- α -fenilacetilo por el pro-
5 cedimiento de la Preparación 1 conduce a la 4-(α -fenil- α -clo-
roacetil)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona que funde
a 164-167°C después de recristalizar en metanol.

Análisis:

Calculado : C, 57,33; H, 3,61; N, 8,36; Cl, 21,15

10 Encontrado: C, 57,14; H, 3,77; N, 8,65; Cl, 21,25

EJEMPLO 12

Por ciclación de este compuesto por el procedimiento
del Ejemplo 1 se obtiene la 6-fenil-8-cloro-1H-pirrolo{1,2,-
3-de}quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona que funde a 258-263°C con
15 descomposición después de recristalizar en metanol; rendi-
miento: 50 %.

Análisis:

Calculado : C, 64,33; H, 3,71; N, 9,38; Cl, 11,87

20 Encontrado: C, 64,55; H, 3,85; N, 9,25; Cl, 12,14.

PREPARACION 6

Siguiendo el procedimiento anterior, se prepara 7-me-
toxi-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona a partir de N-(2-nitro-
4-metoxifenil)glicina, preparándose este último compuesto
por el procedimiento descrito en J.Chem.Soc., 1271 (1949);
25 la 4-(α -fenil- α -cloroacetil)-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-quino-
xalin-2-ona preparada a partir de aquel compuesto funde a
156-159°C después de recristalizar en metanol.

Análisis:

Calculado : C, 61,54; H, 4,86; N, 8,44; Cl, 10,69

30 Encontrado: C, 61,60; H, 4,70; N, 8,67; Cl, 9, 11

1

EJEMPLO 13

5

La ciclación del derivado α -cloroacetílico a 6-fenil-8-metoxi-1H-pirrólo {1,2,3-de}quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona se realiza por el procedimiento del Ejemplo 1. El compuesto funde a 234-237°C con descomposición después de recristalizar en metanol; rendimiento: 54 %.

Análisis:

Calculado : C, 69,38; H, 4,79; N, 9,52; O, 16,31

Encontrado: C, 69,26; H, 4,97; N, 9,33; O, 16,10.

10

PREPARACION 7

Siguiendo el procedimiento de J.Chem.Soc. 1250, 1271 (1949), se prepara la N-{2-nitro-4-(p-fluorfenil)} glicina que funde a 202-205°C con descomposición.

15

Análisis:

Calculado : C, 44,87; H, 3,29; N, 13,08

Encontrado: C, 45,14; H, 3,52; N, 12,94

20

La ciclación de la 7-flúor-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona se realiza por el procedimiento del mismo artículo. El compuesto funde a 214-217°C con descomposición después de recristalizar en una mezcla disolvente de benceno-tetrahidrofurano.

Análisis:

Calculado : C, 57,83; H, 4,25; N, 16,86; F, 11,43

Encontrado: C, 57,64; H, 4,18; N, 16,60; F, 11,15.

25

La 7-flúor-4-(α -hidroxi- α -fenilacetil)-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona se prepara por el método anterior. Funde a 165-167°C después de recristalizar en una mezcla disolvente de benceno-metanol.

Análisis:

Calculado: C, 64,00; H, 4,36; N, 9,33; F, 6,33

30

1

Encontrado: C, 63,76; H, 4,22; N, 9,45; F, 6,20.

EJEMPLO 14

5

El derivado 4-acetílico se cicla con ácido polifosfórico para formar 6-fenil-8-flúor-1H-pirrolo(1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona como se ha indicado antes. El compuesto funde a 205-208°C después de recristalizar en benceno; rendimiento: 49 %.

Análisis:

Calculado : C, 68,08; H, 3,93; N, 9,92; F, 6,73

10

Encontrado: C, 68,27; H, 4,16; N, 10,08; F, 6,78.

PREPARACION 8

15

Se lleva a cabo la misma secuencia de reacciones para preparar los derivados 8-metílicos. La N-(2-nitro-4-(p-metil)fenil) glicina se prepara por el método de J.A.C.S. 1260 (1949) y funde a 184-186°C.

Análisis:

Calculado : C, 51,43; H, 4,80; N, 13,30

Encontrado: C, 51,69; H, 4,04; N, 13,57

20

La 7-metil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona preparada a partir del producto anterior funde a 129-131°C después de recristalizar en una mezcla disolvente de etanol-agua.

Análisis:

Calculado : C, 66,65; H, 6,21; N, 17,27

Encontrado: C, 66,38; H, 6,41; N, 17,19

25

EJEMPLO 15

30

La 4-(α -cloro- α -fenilacetil)-7-metil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona preparada a partir del compuesto anterior se cicla directamente (sin purificarla) empleando ácido polifosfórico por el procedimiento del Ejemplo 1 para dar 6-fenil-8-metil-1H-pirrolo(1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona

1 que funde a 195-200°C con descomposición después de recrista-
lizar en etanol; rendimiento: 54 %.

Análisis:

Calculado : C, 73,37; H, 5,07; N, 10,07

5 Encontrado: C, 73,17; H, 5,27; N, 9,85.

La siguiente serie de reacciones muestra la síntesis de un compuesto de Fórmula I donde R² y R³ forman un anillo bencénico.

PREPARACION 9

10 Se prepara una solución de 20 g de 2,3-diaminonaftale-
no en 400 ml de etanol. Se añade una solución de 11,6 g de
hidrato de ácido glicólico en 200 ml de etanol y la mezcla
de reacción resultante se calienta a la temperatura de refluj-
15 jo durante 4 horas. La quinoxalinona sólida que precipita al
enfriar se recoge por filtración y la torta del filtro se
lava con etanol. Por recristalización de la torta del filtro
en tetrahidrofurano se obtiene 6,7-benzo-1H-quinoxalin-2-ona
que funde a 334-338°C con descomposición (rendimiento: 12,2 g).

Análisis:

20 Calculado: C, 73,46; H, 4,11; N, 14,18; O, 8,15

Encontrado: C, 73,15; H, 3,98; N, 14,13; O, 7,81.

Se prepara una mezcla de hidrogenación que contiene
12 g del 6,7-benzo-1H-quinoxalin-2-ona, 3 g de paladio al
5 % en carbón y 270 ml de dimetilformamida. La mezcla se hi-
25 drogena a 60 psi (4,2 kg/cm²) durante 6 horas, transcurridas
las cuales se separa el catalizador por filtración y el fil-
trado se evapora a sequedad a vacío. La 6,7-benzo-3,4-dihidro-
1H-quinoxalin-2-ona así formada queda como residuo y funde
a 267-270°C con descomposición después de recristalizar en
30 tetrahidrofurano. Rendimiento: 8,3 g.

1

Análisis:

Calculado : C, 72,71; H, 5,09; N, 14,13; O, 8,07

Encontrado: C, 72,76; H, 4,87; N, 14,34; O, 8,18

5

Siguiendo el procedimiento de la Preparación 1, la quinoxalinona anterior se hace reaccionar con cloruro de α -cloro- α -fenilacetilo para formar 4-(α -cloro- α -fenilacetil)-6,7-benzo-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona que funde a 198-200°C con descomposición después de recristalizar en metanol.

10

Análisis:

Calculado : C, 68,48; H, 4,31; N, 7,99; Cl, 10,11

Encontrado: C, 68,35; H, 4,14; N, 8,12; Cl, 9,92

EJEMPLO 16

15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se cicla el derivado α -cloroacetílico anterior con ácido polifosfórico para dar 6-fenil-1H-benzo[g]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-2,5-(3H,6H)-diona que funde a 296-300°C con descomposición después de recristalizar en tetrahidrofurano. Rendimiento: 43 %.

20

Análisis:

Calculado : C, 76,42; H, 4,49; N, 8,91

Encontrado: C, 76,14; H, 4,46; N, 8,87.

25

A continuación se describe la síntesis de un compuesto típico de Fórmula I donde Y representa dos átomos de hidrógeno. También se muestra un compuesto de partida de Fórmula II donde R⁹ es alcanofloxi.

PREPARACION 10

30

Se prepara una solución que contiene 7 g de la 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina preparada por el procedimiento de J. Am. Chem. Soc. 69, 797 (1947) y 5,2 g de trietilamina en 750 ml de benceno. Se añade una solución de 11,12 g de cloruro de α -acetilmandeloflo en 100 ml de benceno. La mezcla re-

1 sultante se agita a la temperatura ambiente durante unas 6
horas. El sólido que se forma durante la reacción se separa
por filtración y el filtrado se evapora a sequedad a vacío.
5 El residuo, que comprende la 4-(α -acetoxi- α -fenilacetil)-
1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina formada en la reacción ante-
rior, se recristaliza en una mezcla disolvente de benceno-he-
xano y funde a 125-127°C (rendimiento: 13,2 g).

Análisis:

Calculado : C, 69,66; H, 5,85; N, 9,03

10 Encontrado: C, 69,59; H, 5,95; N, 8,88.

EJEMPLO 17

Se agregan 5 g de 4-(α -acetoxi- α -fenilacetil)-1,2,3,4-
15 tetrahidroquinoxalina a 15 ml de ácido sulfúrico 18M mante-
nido en un baño de aceite a 76°C. La mezcla resultante se
agita durante 30 minutos y después se vierte en 200 g de
hielo. El pH de la solución resultante se ajusta a 7 con
solución acuosa de hidróxido sódico 5N. La solución acuosa
neutra se extrae dos veces con 200 ml de acetato de etilo.
20 Los extractos en acetato de etilo se separan, se combinan,
se lavan con agua y se secan. Por separación del acetato de
etilo a vacío se obtiene un residuo constituido por 2,3-dihi-
dro-6-fenil-1H-pirrolo (1,2,3-de) quinoxalin-5(6H)-ona que
funde a 168-171°C después de recristalizar en metanol; ren-
dimiento: 2,3 g.

25 Análisis:

Calculado : C, 76,78; H, 5,64; N, 11,19; O, 6,39

Encontrado: C, 76,47; H, 5,64; N, 10,86; O, 6,85.

30 Las siguientes reacciones muestran la síntesis de una
benzodiazepinona típica de Fórmula I.

1

PREPARACION 11

Se hace reaccionar 3,4-benzo{f}diazepin-2-ona, preparada por el método de J.Amer.Chem.Soc. 71, 1986 (1949), con cloruro de α -cloro- α -fenilacetilo para dar el correspondiente derivado 5-(α -cloro- α -fenilacetílico) que funde a 206-209°C después de recristalizar en metanol.

5

Análisis:

Calculado : C, 64,87; H, 4,80; N, 8,90; O, 10,17;
Cl, 11,26

10

Encontrado: C, 65,07; H, 4,87; N, 9,13; O, 9,99;
Cl, 11,36.

EJEMPLO 18

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, el derivado α -cloro- α -fenilacetílico anterior se cicla con cloruro de aluminio para dar 3,4-dihidro-7-fenil-1H-pirrolo{1,2,3-ef}{1,5}benzodiazepin-2,6(1H,7H)-diona que funde a 222-226°C después de recristalizar en metanol. Rendimiento: 57 %.

15

Análisis:

Calculado : C, 73,37; H, 5,07; N, 10,07; O, 11,50
Encontrado: C, 73,20; H, 5,17; N, 9,97; O, 11,51.

20

Las siguientes reacciones ilustran la preparación de un compuesto de Fórmula I donde R⁵ es hidroxilo a partir de un compuesto de Fórmula II donde R⁷ es isonitrosometilo.

PREPARACION 12

25

Se prepara una solución que contiene 235 g de sulfito sódico y 37 g de hidrato de cloral en 600 ml de agua. Se agrega una solución de 30 g de 3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona en 200 ml de agua seguido de 30 ml de ácido clorhídrico acuoso 12N. A continuación se añaden 42 g de hidrocloreuro de hidroxilamina disueltos en 100 ml de agua y la mezcla de

30

1 reacción final se calienta hasta que se alcanza la temperatura de reflujo. Después se enfría la mezcla de reacción en un baño de hielo. El sólido que precipita, que comprende la
5 4-isonitrosoacetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona formada en la reacción anterior, se separa por filtración. La torta del filtro se disuelve en 2000 ml de cloroformo. Se seca la solución clorofórmica y el cloroformo se separa a vacío. El residuo resultante, que contiene el derivado isonitrosoacetílico, se recrystaliza en una mezcla disolvente de etanol-benceno y funde a 202-204°C. Rendimiento: 4,2 g.

Análisis:

Calculado : C, 54,54; H, 4,58; N, 19,08; O, 21,80

Encontrado: C, 54,74; H, 4,32; N, 19,09; O, 21,54.

EJEMPLO 19

15 Se calientan a 60°C, en un baño de aceite, 18 ml de ácido sulfúrico 18M. Se añaden 4 g de 4-isonitrosoacetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona mientras se mantiene la temperatura entre 60 y 70°C. Después la mezcla resultante se
20 calienta a 80°C durante 30 minutos y transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se vierte en 200 g de hielo. El sólido que precipita, que comprende la 1H-pirrolol{1,2,3-de}quinoxalin-2,5,6(3H)-triona formada en la reacción anterior, se separa por filtración y la torta del filtro se lava con agua. La torta del filtro se recrystaliza en metanol dando un material cristalino que funde a 294-298°C con descomposición.

Análisis:

Calculado : C, 59,41; H, 2,99; N, 13,06; O, 23,74

Encontrado: C, 59,32; H, 3,01; N, 14,05; O, 23,44

30 Se prepara una suspensión a partir de 4,3 g de la 1H-

1 pirrolo (1,2,3-de)quinoxalin-2,5,6(3H)-triona anterior en
200 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 16 ml de una solución
2,83M de bromuro de fenilmagnesio en éter dietílico (reac-
5 tivo de fenil-Grignard) mientras se mantiene la temperatura
entre 10 y 15°C. La mezcla de reacción resultante se agita
durante la noche y después se añaden 200 ml de una solución
acuosa saturada de cloruro amónico. Se agregan 1500 ml adi-
10 cionales de éter dietílico y la capa etérea se separa del
sólido por decantación. Se seca la capa etérea y el éter se
separa a vacío. El residuo resultante, que comprende la 6-
hidroxi-6-fenil-1H-pirrolo (1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-
diona, funde a 259-262°C con descomposición después de re-
cristalizar en metanol. Rendimiento: 2,4 g.

Análisis:

15 Calculado : C, 68,56; H, 4,32; N, 9,99; O, 17,12

Encontrado: C, 68,29; H, 4,10; N,10,22; O, 16,86.

La siguiente serie de síntesis ilustra la preparación
del compuesto del Ejemplo 1 a través de un compuesto de
20 Fórmula II donde R⁹ es formiloxi.

EJEMPLO 20

Se prepara 4-(α -formiloxi- α -fenilacetil)-3,4-dihidro-
1H-quinoxalin-2-ona en la forma ilustrada en la Preparación
10. Se agregan 10 g del derivado formiloxi anterior a 50 ml
de ácido metanosulfónico y la mezcla se agita durante 3 ho-
25 ras en un baño de aceite a 90°C. Después la mezcla caliente
se vierte en 500 ml de agua. El sólido precipitado se sepa-
ra por filtración y se lava con agua hasta que el pH de las
aguas de lavado es 4. El sólido se recristaliza después en
30 etanol para obtener 5,1 g de 6-fenil-1H-pirrolo(1,2,3-de)qui-
noxalin-2,5(3H,6H)-diona que presenta características idén-

1 ticas a las del producto del Ejemplo 1 anterior.

5 Los compuestos de esta invención son agentes anti-inflamatorios y antitrombóticos. Su actividad anti-inflamatoria puede ponerse de manifiesto por su capacidad de bloquear el eritema producido por una fuente de luz ultravioleta en la piel del cobaya, de acuerdo con el método de Windner y colaboradores, Arch.Int.Pharmacodyn. 116, 261 (1958). En este procedimiento, se afeita el lomo de unos cobayas albinos, de 225-300 g de peso, y se depila químicamente 18 a 20 horas antes de iniciar el procedimiento de ensayo. Unos grupos de 4 animales reciben dosis predeterminadas de la droga a ensayar, manteniéndose un grupo como control. La droga se administra por vía oral en forma de suspensión en carboximetilcelulosa sódica acuosa al 1 %. Los animales de control reciben solamente el medio suspensor. Después de haber recibido la droga o solamente el medio suspensor, cada grupo de animales se expone a una fuente de luz ultravioleta de gran intensidad durante un periodo de tiempo predeterminado, colocando la luz ultravioleta en contacto con la zona depilada de la piel del lomo de los animales. Se fija un trozo de papel engomado a la lente de la lámpara para formar un área no expuesta de contraste para clasificar el eritema producido por la luz.

25 Comenzando una hora después de la exposición y a continuación a intervalos de media hora durante otra hora y media, un observador adiestrado clasifica el eritema utilizando un sistema de clasificación arbitrario basado en el grado de contraste y rojez formada. Las puntuaciones se cargan con unos factores de 4,3, 2 y 1 al cabo de 0,5, 1,5, 2,0 y 2,5 horas, respectivamente, debido a que habitualmente los

30

1 agentes anti-inflamatorios son menos eficaces con el trans-
curso del tiempo. Se utilizó el siguiente sistema de clasi-
ficación:

<u>Puntuación</u>	<u>Aspecto de la zona expuesta</u>
5 0	No aparece rojez ni contraste
1	Ligera rojez y débil contorno del área no expuesta
2	Rojez ligera a moderada con un contorno distinto
3	Marcada rojez y un contorno circular distinto.

10 Las puntuaciones totales para cada grupo de tratamien-
to de 4 cobayas se comparan con el tratamiento de control y
se calcula el porcentaje de inhibición como sigue:

15
$$100 \times \frac{\text{Puntuación de control} - \text{Puntuación del tratamiento}}{\text{Puntuación de control}} = \text{Porcentaje de inhibición}$$

20 Si se desea, puede obtenerse un gráfico de dosis-res-
puesta representando la dosis en función del porcentaje de
inhibición, representando cada punto el promedio de un grupo
de tratamiento de 4 cobayas. La dosis (DE₅₀) en mg/kg que
produce un 50 % de inhibición de la respuesta eritémica para
el compuesto particular ensayado puede obtenerse después di-
rectamente o por extrapolación. La Tabla I dada más adelante
contiene los resultados obtenidos con compuestos de ensayo
representativos de la invención por el método descrito.

25

30

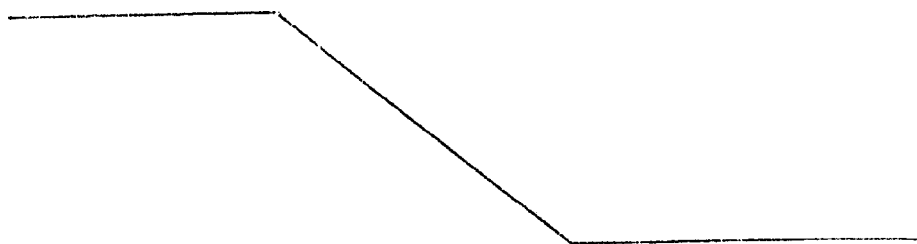


TABLA I

Nombre del compuesto	DE ₅₀ en mg/kg	Inhibición a una dosis de 50 mg/kg	P.A. mg/ kg x 2
1-metil-6-fenil-1H-pirroló (1,2,3-de)quinoxalin-2,5-(3H,6H)-diona	4,4		3,12
6-fenil-1H-pirroló (1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona	0,9		1,56
1-etil-6-fenil-1H-pirroló (1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona	33		100
1-n-propil-6-fenil-1H-pirroló (1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona	47,5		
6-fenil-8-metil-1H-pirroló (1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona		51 %	3,12
6-fenil-8-metoxi-1H-pirroló (1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona	45		6,25
6-fenil-8-cloro-1H-pirroló (1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona		50 %	100
6-fenil-1H-benzo(g)pirroló (1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona		42 %	NA
3-metil-6-fenil-1H-pirroló (1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona	2,5		1,56
3-etil-6-fenil-1H-pirroló (1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona	1,0		50
5-(4-fluorfenil)-1H-pirroló (1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona	7,7		12,5
6-(4-clorofenil)-1H-pirroló (1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona		48 %	
3,4-dihidro-7-fenil-1H-pirroló (1,3,4-ef)(1,5)benzodiazepin-2,6(3H,7H)-diona	12		50
2,3-dihidro-6-fenil-1H-pirroló (1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H)-ona	7,9		100
6,6-difenil-1H-pirroló (1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona	36		
6-fenil-8-fluor-1H-pirroló (1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona			
6-hidroxi-6-fenil-1H-pirroló (1,2,3-de)quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona		53 %	25

1

5

10

15

20

25

30

TABLA I

	Nombre del compuesto	DE ₅₀ en mg/kg	I a d
1			
5	1-metil-6-fenil-1H-pirrolo {1,2,3-de} quinoxalin-2,5-(3H,6H)-diona	4,4	
	6-fenil-1H-pirrolo {1,2,3-de} quinoxalin-2,5 (3H,6H)-diona	0,9	
	1-etil-6-fenil-1H-pirrolo {1,2,3-de} quinoxalin-2,5 (3H,6H)-diona	33	
	1-n-propil-6-fenil-1H-pirrolo {1,2,3-de} quinoxalin-2,5 (3H,6H)-diona	47,5	
10	6-fenil-8-metil-1H-pirrolo {1,2,3-de} quinoxalin-2,5-(3H,6H)-diona		
	6-fenil-8-metoxi-1H-pirrolo {1,2,3-de} quinoxalin-2,5 (3H,6H)-diona	45	
	6-fenil-8-cloro-1H-pirrolo {1,2,3-de} quinoxalin-2,5-(3H,6H)-diona		
15	6-fenil-1H-benzo{g}pirrolo {1,2,3-de} quinoxalin-2,5-(3H,6H)-diona		
	3-metil-6-fenil-1H-pirrolo {1,2,3-de} quinoxalin-2,5-(3H,6H)-diona	2,5	
	3-etil-6-fenil-1H-pirrolo {1,2,3-de} quinoxalin-2,5-(3H,6H)-diona	1,0	
20	6-(4-fluorfenil)-1H-pirrolo {1,2,3-de} quinoxalin-2,5 (3H,6H)-diona	7,7	
	6-(4-clorofenil)-1H-pirrolo {1,2,3-de} quinoxalin-2,5 (3H,6H)-diona		
	3,4-dihidro-7-fenil-1H-pirrolo {1,3,4-ef } {1,5} benzodiazepin-2,6 (3H,7H)-diona	12	
	2,3-dihidro-6-fenil-1H-pirrolo {1,2,3-de} quinoxalin-5 (3H)-ona	7,9	
25	6,6-difenil-1H-pirrolo {1,2,3-de} quinoxalin-2,5 (3H,6H)-diona	36	
	6-fenil-8-flúor-1H-pirrolo {1,2,3-de} quinoxalin-2,5 (3H,6H)-diona		
	6-hidroxi-6-fenil-1H-pirrolo {1,2,3-de} quinoxalin-2,5 (3H,6H)-diona		
30			

TABLA I

	DE 50 en mg/kg	Inhibición a una dosis de 50 mg/kg	P.A. mg/ kg x 2
	4,4		3,12
igna	0,9		1,56
H,	33		100
	47,5		
		51 %	3,12
	45		6,25
		50 %	100
		42 %	NA
	2,5		1,56
	1,0		50
	7,7		12,5
		48 %	
	12		50
	7,9		100
	36		
			25
		53 %	

1 Algunos de los compuestos de esta invención son tam-
bién inhibidores de la agregación de plaquetas y los resul-
tados del ensayo de esta actividad también se incluyen en
la Tabla I. El ensayo de agregación de plaquetas utilizado
5 implica el efecto de una droga sobre la agregación de plaque-
tas inducida por el colágeno, utilizando el método de Hermann
y colaboradores, Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 136, 548 (1972). De
acuerdo con este procedimiento, se utilizan cobayas de 300-
400 g y el compuesto se administra por vía oral en dos dosis,
10 en el tiempo cero y de nuevo dos horas más tarde, a una serie
de dosis graduales, a grupos de 4 cobayas cada uno. Un grupo
se mantiene como control. Se extrae la sangre por punción
cardíaca 60 minutos después de la última dosis y se prepara
un plasma rico en plaquetas a partir de la misma. Se prepara
15 una solución de reserva de colágeno solubilizando tendón de
Aguiles bovino con ácido acético. La solución de reserva
contiene 0,25 % de colágeno, tiene un pH de 2,8 y se conser-
va refrigerada.

20 Antes de su empleo, se agregan 0,4 ml de una solución
acuosa 1M de hidróxido sódico a una parte alícuota de 1 ml
de la solución de reserva, seguido de nuevas diluciones con
solución salina (1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, etc). Se utiliza
un ataque con colágeno normalizado, 0,05 ml de dilución 1:45,
25 para inducir la agregación de plaquetas y la respuesta de
agregación de los cobayas drogados se compara con la de los
controles para determinar la inhibición de la agregación.
Después se determina la dosis activa mínima en mg/kg x 2,
definiéndose la dosis "activa" como la que produce una inhi-
bición alrededor del 50 % de la agregación inducida por co-
30 lágeno. (La actividad se determina por análisis en ordenador

1 alcanzándose la significancia al nivel de confianza del 95 %
a un nivel de inhibición de alrededor del 50 %). Estas dosis
eficaces mínimas también se encuentran en la Tabla I.

5 En la Tabla I, la columna 1 contiene el nombre del
compuesto; la columna 2 la DE_{50} del ensayo del eritema, cal-
culada como se ha indicado anteriormente; la columna 3, el
porcentaje de inhibición del eritema a una dosis de 50 mg/kg,
cuando no se ha determinado una DE_{50} y la columna 4, la do-
sis activa mínima en el ensayo de agregación de plaquetas.
10 N.A. significa "no activo" a 100 mg/kg x 2 en este último
ensayo.

15 Como agentes anti-inflamatorios, los compuestos de
esta invención pueden administrarse a los mamíferos que pa-
decen de inflamación, por vía oral o parenteral y, en el
caso de inflamación de la superficie corporal, por aplica-
ción tópica.

20 La cantidad de compuesto o compuestos empleada no
es crítica siempre que sea eficazmente anti-inflamatoria.
En general, la actividad anti-inflamatoria se presenta a do-
sis de 0,01 a 50 o más mg/kg de peso corporal del animal.

25 Para poner en práctica los métodos anti-inflamatorios
de esta invención, generalmente se prefiere emplear una com-
posición constituida por el agente activo y uno o más coadyu-
vantes farmacéuticamente aceptables, adecuados para la vía
particular de administración. Las composiciones para admi-
nistración oral pueden ser sólidas, v.g. cápsulas, table-
tas, píldoras, polvos, etc o líquidas, v.g. emulsiones, so-
luciones, suspensiones, jarabes, elixires, etc. Como algu-
nos de los compuestos a emplear como agentes activos son
30 líquidos, frecuentemente se emplean cápsulas de gelatina

1 elásticas blandas para la administración oral. En cualquiera
de estas diversas formas, el agente activo puede combinarse
con coadyuvantes convencionales. En el caso de los prepara-
dos sólidos, los coadyuvantes adecuados incluyen sustancias
5 inertes como sacarosa, lactosa y almidón. En el caso de los
preparados líquidos, los coadyuvantes adecuados incluyen
agua, aceite mineral, etc. Los preparados líquidos o sólidos
pueden contener agentes lubricantes, agentes humectantes,
agentes emulgentes y suspensores, agentes preservati-
10 vos, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes o agentes
saborizantes.

En el caso de la administración parenteral, los com-
puestos de esta invención se formulan en un líquido inyecta-
ble estéril adecuado.

15 Los preparados adecuados para administración tópica
incluyen lociones, ungüentos, cremas, pulverizaciones, etc.
Se emplean los coadyuvantes convencionales.

En general se prefiere la administración por vía
oral. Por consiguiente, una formulación preferida es un pre-
20 parado farmacéutico en forma de dosis unitaria adecuado pa-
ra la administración para obtener un efecto anti-inflamato-
rio, que comprende, por cada dosis unitaria, una cantidad
efectiva no tóxica comprendida entre 1 y 1000 mg de uno o
más de los compuestos de esta invención. Para muchas apli-
25 caciones, el preparado anterior puede contener adecuadamen-
te una cantidad menor de agente activo, por ejemplo de 5 a
500 mg o incluso menor, por ejemplo de 25 a 125 mg.

30 Cuando se emplean los compuestos de esta invención
con actividad inhibidora de la agregación de plaquetas en
el tratamiento de la trombosis vascular, debe insistirse en

1 que este tratamiento es habitualmente de carácter profilác-
tico. Se sobreentiende que la inhibición de la agregación
de plaquetas se establece como predictor de la eficacia an-
titrombósica en mamíferos. Así, se administra a un indivi-
5 duo una cantidad de la droga basada en sus necesidades de
esta administración. En general, un individuo requerirá tra-
tamiento con un agente antitrombósico en cualquiera de es-
tas dos situaciones: (1) el individuo ya ha experimentado
manifestaciones evidentes de enfermedad tromboembólica o
10 (2) el individuo presenta un riesgo identificable de con-
tracción de una enfermedad tromboembólica o todavía no ha
presentado ninguna manifestación abierta de esta enferme-
dad. En cualquier caso, el tratamiento profiláctico del in-
dividuo con un agente antitrombósico está destinado a pre-
15 venir el desarrollo de la enfermedad tromboembólica en el
individuo o por lo menos a reducir al mínimo los efectos de
dicha enfermedad. Para la profilaxis de la enfermedad trom-
boembólica incipiente o manifiesta, se prefiere la vía oral
de administración, utilizando las formas de dosificación
20 orales antes indicadas.

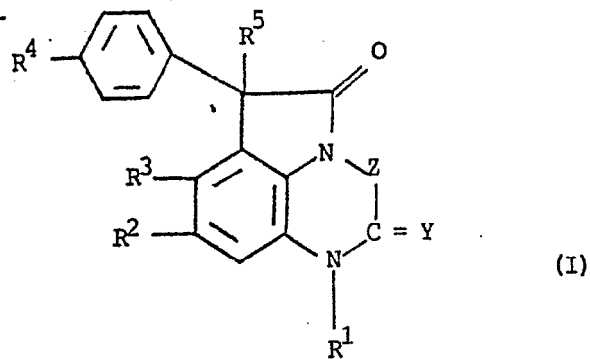
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

25 1. Un procedimiento para la preparación de nuevas
pirroloquinoxalinonas y pirrolobentodiazopinonas de fórmula

1

5



(I)

donde

10

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R², tomado individualmente, es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cloro, o fluor

R³, tomado individualmente, es hidrógeno o bien

R² y R³ tomados junto con los átomos de carbono a los que están enlazados forman un anillo bencénico;

15

R⁴ es hidrógeno, cloro o flúor;

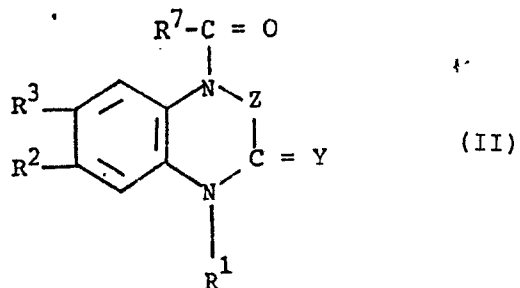
R⁵ es hidroxí, hidrógeno o fenilo;

Y es oxígeno o dos átomos de hidrógeno;

Z es -CH₂-CH₂- o -CHR⁶-, donde R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

20

cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



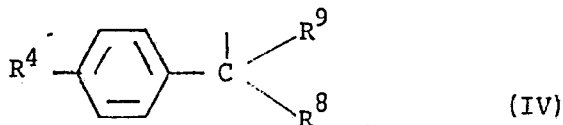
(II)

25

donde Y, Z, R¹, R² y R³ son los definidos anteriormente y R⁷ es -CH=NOH o

30

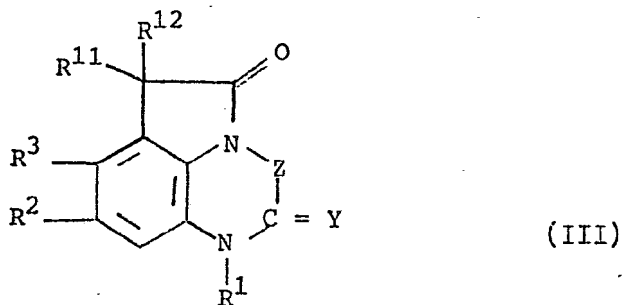
1



5


donde R^8 es hidrógeno o fenilo y R^9 es cloro, hidroxilo o alcanoiloxi C_1-C_4 , con un catalizador de Friedel-Crafts del tipo ácido de Lewis o del tipo ácido protónico, para preparar un compuesto de fórmula:

10



15

donde Y, Z, R^1 , R^2 y R^3 son los definidos anteriormente y

R^{11} es R^5 y R^{12} es  R^4 o bien R^{11} y R^{12} se combinan

20

para formar un átomo de oxígeno ceto y hacer reaccionar el compuesto obtenido donde R^{11} y R^{12} se combinan para formar un átomo de oxígeno ceto con bromuro de (R^4) -fenilmagnesio o con (R^4) -fenil-litio.

25

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el catalizador de Friedel-Crafts es ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, cloruro de aluminio o ácido metanosulfónico.

30

3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, donde el compuesto de Fórmula II se hace reaccionar con el catalizador de Friedel-Crafts a una temperatura comprendida entre la ambiente y $200^{\circ}C$.

1 4. Un procedimiento según la reivindicación 3,
donde el compuesto de Fórmula II se hace reaccionar con el
catalizador de Friedel-Crafts a una temperatura comprendi-
da entre 50 y 150°C.

5 5. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicaciones 1 a 4, donde se hace reaccionar un compuesto
de Fórmula II donde R^7 es $-CH=NOH$ con el catalizador de
Friedel-Crafts y hacer reaccionar el compuesto de Fórmula
10 III así producido con bromuro de (R^4) -fenilmagnesio o con
 (R^4) -fenil-litio, a una temperatura comprendida entre 0°C
y la temperatura ambiente.

15 6. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 4 donde Z es CHR^6 y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 e Y
son los definidos en la reivindicación 1, y donde se hace
reaccionar el compuesto de Fórmula II, donde R^1, R^2, R^3, Y
y Z son los definidos anteriormente y R^7 es el definido en
la reivindicación 1, con el catalizador de Friedel-Crafts
como se ha definido en la reivindicación 1, o en la reivin-
dicación 2.

20 7. Un procedimiento según la reivindicación 6,
donde R^5 es hidrógeno y R^1, R^2, R^3, R^4 y Z son los defini-
dos en la reivindicación 6, y donde se hace reaccionar el
compuesto de Fórmula II donde R^1, R^2, R^3, Y y Z son los de-
finidos anteriormente y R^7 es un grupo de Fórmula IV donde
25 R^8 es hidrógeno, con el catalizador de Friedel-Crafts como
el definido en la reivindicación 6.

30 8. Un procedimiento según la reivindicación 7,
donde Y es oxígeno y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y Z son los defini-
dos en la reivindicación 7, y donde se hace reaccionar el
compuesto de Fórmula II, donde R^1, R^2, R^3, R^7 y Z son los

1 definidos en la reivindicación 7 e Y es oxígeno, con el catalizador de Friedel-Crafts como el definido en la reivindicación 7.

5 9. Un procedimiento según la reivindicación 8, donde R^2 es hidrógeno y R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , Y y Z son los definidos en la reivindicación 8, y donde se hace reaccionar el compuesto de Fórmula II, donde R^1 , R^3 , R^7 , Y y Z son los definidos en la reivindicación 8 y R^2 es hidrógeno, con el catalizador de Friedel-Crafts como el definido en la reivindicación 8.

10 10. Un procedimiento según la reivindicación 8, donde R^2 es alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 y R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , Y y Z son los definidos en la reivindicación 8, y donde se hace reaccionar el compuesto de Fórmula II, donde R^1 , R^3 ,
15 R^7 , Y y Z son los definidos en la reivindicación 8 y R^2 es alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 , con el catalizador de Friedel Crafts como el definido en la reivindicación 8.

20 11. Un procedimiento según la reivindicación 10, donde el nombre del compuesto obtenido es 6-fenil-8-metil-1H-pirrolo [1,2,3-de] quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona, y donde se hace reaccionar el compuesto de Fórmula II donde R^6 , R^1 y R^3 son hidrógeno, R^2 es metilo, Y y Z son los definidos en la reivindicación 10 y R^7 es un grupo de Fórmula IV donde R^4 y R^8 son hidrógeno, con el catalizador de Friedel-Crafts como el definido en la reivindicación 10.

25 12. Un procedimiento según la reivindicación 10, donde el nombre del compuesto obtenido es 6-fenil-8-metoxi-1H-pirrolo [1,2,3-de] quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona, y donde se hace reaccionar el compuesto de Fórmula II donde Y y
30 Z son los definidos en la reivindicación 10, R^2 es metoxi,

1 R¹, R⁶ y R³ son hidrógeno y R⁷ es un grupo de Fórmula
IV donde R⁴ y R⁸ son hidrógeno, con el catalizador de
Friedel-Crafts como el definido en la reivindicación 10.

5 13. Un procedimiento según la reivindica-
ción 9, donde R⁶ es hidrógeno y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Y y
Z son los definidos en la reivindicación 9, y donde se
hace reaccionar el compuesto de Fórmula II, donde R¹, R²,
R³, R⁷, Y y Z son los definidos en la reivindicación 9,
y R⁶ es hidrógeno, con el catalizador de Friedel-Crafts
10 como el definido en la reivindicación 9.

15 14. Un procedimiento según la reivindica-
ción 9, donde R⁶ es alquilo C₁-C₃ y R¹, R², R³, R⁴, R⁵,
Y y Z son los definidos en la reivindicación 9, y donde
se hace reaccionar el compuesto de Fórmula II, donde R¹,
R², R³, R⁷, Y y Z son los definidos en la reivindicación
9 y R⁶ es alquilo C₁-C₃, con el catalizador de Friedel-
Crafts como el definido en la reivindicación 9.

20 15. Un procedimiento según la reivindica-
ción 14, donde el nombre del compuesto obtenido es 3-me-
til-6-fenil-1H-pirrolo [1,2,3-de]quinoxalin-2,5(3H,6H)-
diona, y donde se hace reaccionar el compuesto de Fórmu-
la II, donde R¹ y R³ son hidrógeno, R², Y y Z son los
definidos en la reivindicación 14, R⁶ es metilo y R⁷ es
un grupo de Fórmula IV donde R⁴ y R⁸ son hidrógeno, con
25 el catalizador de Friedel-Crafts como el definido en la
reivindicación 14.

30 16. Un procedimiento según la reivindicación
14, donde el nombre del compuesto obtenido es 3-etil-6-fe-
nil-1H-pirrolo [1,2,3-de]quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona, y don

1 de se hace reaccionar el compuesto de Fórmula II, donde
R¹ y R³ son hidrógeno, R², Y y Z son los definidos en la
reivindicación 14, R⁶ es etilo y R⁷ es un grupo de Fórmula
5 IV donde R⁴ y R⁸ son hidrógeno, con el catalizador de
Friedel-Crafts como el definido en la reivindicación 14.

17. Un procedimiento según la reivindicación 13,
donde R¹ es hidrógeno y R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y y Z son los
definidos en la reivindicación 13, y donde se hace reaccio-
nar el compuesto de Fórmula II, donde R¹ es hidrógeno y
10 R², R³, R⁶, R⁷, Y y Z son los definidos en la reivindica-
ción 13, con el catalizador de Friedel-Crafts como el defi-
nido en la reivindicación 13.

18. Un procedimiento según la reivindicación 13,
donde R¹ es alquilo C₁-C₃ y R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y y Z son
15 los definidos en la reivindicación 13, y donde se hace reac-
cionar el compuesto de Fórmula II, donde R¹ es alquilo
C₁-C₃ y R², R³, R⁶, R⁷, Y y Z son los definidos en la rei-
vindicación 13, con el catalizador de Friedel-Crafts como
el definido en la reivindicación 13.

20 19. Un procedimiento según la reivindicación 18,
donde el nombre del compuesto obtenido es 1-metil-6-fenil-
1H-pirrolo [1,2,3-de] quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona, y don-
de se hace reaccionar el compuesto de Fórmula II, donde
25 R², R³, R⁶, Y y Z son los definidos en la reivindicación 18,
R¹ es metilo y R⁷ es un grupo de fórmula IV donde R⁴ y R⁸
son hidrógeno, con el catalizador de Friedel-Crafts como el
definido en la reivindicación 18.

30 20. Un procedimiento según la reivindicación 17,
donde el nombre del compuesto obtenido es 6-fenil-1H-pirro-
lo [1,2,3-de] quinoxalin 2,5(3H,6H)-diona, y donde se ha-

1 ce reaccionar el compuesto de Fórmula II, donde R^1 , R^2 , R^3 ,
 R^6 , Y y Z son los definidos en la reivindicación 17 y R^7 es
5 un grupo de Fórmula IV donde R^4 y R^8 son hidrógeno, con el
catalizador de Friedel-Crafts como el definido en la reivin-
dicación 17.

21. Un procedimiento según la reivindicación 20,
donde el nombre del compuesto obtenido es 6-fenil-1H-pirro-
lo [1,2,3-de] quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona, el nombre del
compuesto de fórmula (II) es 4-(α -formiloxi- α -fenilacetil)
10 3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona y el catalizador es ácido
metanosulfónico.

22. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de R_9 es cloro, hidroxilo o acetoxi, el catalizador es ácido
polifosfórico, cloruro de aluminio o ácido sulfúrico y la
15 reacción final se lleva a cabo con bromuro de (R_4)-fenilmag-
nesio.

23. Un procedimiento según la reivindicación 22,
donde el nombre del compuesto obtenido es 6-fenil-8-metil-
1H-pirroló [1,2,3-de] quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona, el com-
20 puesto de fórmula (II) es 4-(α -cloro- α -fenilacetil)-7-me-
til-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona y el catalizador es
ácido polifosfórico.

24. Un procedimiento según la reivindicación 22,
donde el nombre del compuesto obtenido es 6-fenil-8-metoxi-
25 1H-pirroló [1,2,3-de] quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona, el com-
puesto de fórmula (II) es 4-(α -fenil- α -cloroacetil)-7-me-
toxi-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona y el catalizador es
ácido polifosfórico.

25. Un procedimiento según la reivindicación 22,
donde el nombre del compuesto obtenido es 3-metil-6-fenil-

1 1H-pirrolo \square 1,2,3-de \square quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona, el compuesto de fórmula (II) es 3-metil-4-(α -hidroxi- α -fenilacetil)-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona y el catalizador es ácido polifosfórico.

5 26. Un procedimiento según la reivindicación 22, donde el nombre del compuesto obtenido es 3-etil-6-fenil-1H-pirrolo \square 1,2,3-de \square quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona, el compuesto de fórmula (II) es 3-etil-4-(α -hidroxi- α -fenilacetil)-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona y el catalizador es
10 ácido polifosfórico.

27. Un procedimiento según la reivindicación 22, donde el nombre del compuesto obtenido es 1-metil-6-fenil-1H-pirrolo \square 1,2,3-de \square quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona, el compuesto de fórmula (II) es 4-(α -fenil- α -cloroacetil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona y el catalizador es
15 ácido polifosfórico.

28. Un procedimiento según la reivindicación 22, donde el nombre del compuesto obtenido es 6-fenil-1H-pirrolo \square 1,2,3-de \square quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona, el compuesto de
20 fórmula (II) es 4-(α -fenil- α -cloroacetil)-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona y el catalizador es ácido polifosfórico.

29. Un procedimiento según la reivindicación 22, donde el nombre del compuesto obtenido es 6-fenil-1H-pirrolo \square 1,2,3-de \square quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona, el compuesto de
25 fórmula (II) es 4-(α -fenil- α -cloroacetil)-3,4-dihidro-1H quinoxalin-2-ona y el catalizador es cloruro de aluminio.

30. Un procedimiento según la reivindicación 22, donde el nombre del compuesto obtenido es 6-fenil-1H-pirrolo \square 1,2,3-de \square quinoxalin-2,5(3H,6H)-diona, el compuesto
30 de fórmula (II) es 4-(α -hidroxi- α -fenilacetil)-3,4-dihidro-

1 dro-1H-quinoxalin-2-ona y el catalizador es ácido polifosfó
rico.

31. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

5 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS PIRROLOQUI-
NOXALINONAS Y PRIRROLOBENZODIAZEPINONAS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y una
páginas mecanografiadas.

10 Madrid, 21 febrero 1.978

BERNARDO UNGRIA

p.p.



15

20

25



30