



ESPAÑA

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

474478

NUMERO	10 A1
FECHA DE PRESENTACION	24 OCT. 1978

5 MAR. 1979

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
P 27 47 700.5	25 de Octubre de 1977	República Federal Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D, A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DI-N-OXIDOS DE QUINOXALINA

71 SOLICITANTE (S)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Leverkusen-Bayerwerk República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)
Dr. Florin Seng Dr. Karl Georg Metzger

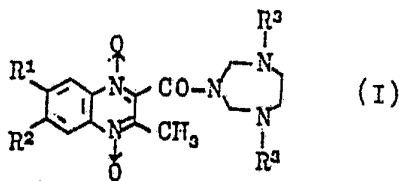
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO

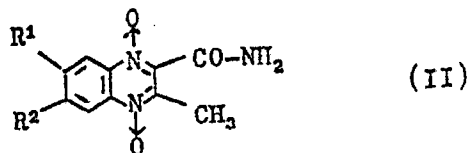
La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento químicamente particular para la obtención de nuevos di-N-óxidos de quinoxalina de eficacia antibacterial, así como a su empleo como medicamentos, especialmente como medios antibacteriales y como aditivo a los piensos.

Ya es conocido que los di-N-óxidos de 2-metil-3-carbamoil-quinoxalina tienen propiedades antibacteriales [J.K. Landquist y J.A.Silk, J. Chem. Soc. 1956, 2052]. Sin embargo, estas sustancias son tóxicas y con respecto a su solubilidad resultan insatisfactorias.

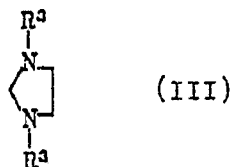
Se ha descubierto ahora que se obtienen los nuevos di-N-óxidos de quinoxalina de fórmula (I)



donde  $R^1$  y  $R^2$  pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi y  $R^3$  significa alquilo, si di-N-óxidos de 2-metil-3-carbamoil-quinoxalina de fórmula (II)



donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados de arriba, se hacen reaccionar con formaldehído o medios cededores de formaldehído e imidazolidinas de fórmula (III)



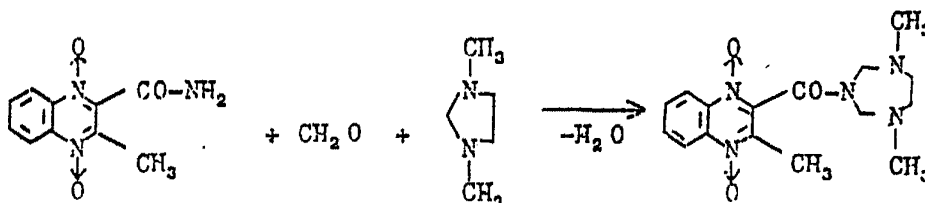
donde  $R^3$  tiene el significado arriba indicado, en presencia de disolventes inertes a temperaturas entre  $0^\circ$  y  $100^\circ\text{C}$ .

Los nuevos di-N-óxidos de quinoxalina de fórmula (I) tienen fuertes propiedades antibacteriales.

5 Se ha de considerar como destacadamente sorprendente que según la reacción de la presente invención se forman los di-N-óxidos de quinoxalina de fórmula (I). Según el actual estado de la técnica hubiese sido de esperar en el caso de la reacción de formaldehído y compuestos de carbamoilo de fórmula (II) en presencia de catalizadores  
10 básicos que se formasen los correspondientes compuestos de hidroximetilo [*Angew. Chem.* 69, 463 (1957)].

No era de esperar que las imidazolidinas de fórmula (III) empleadas aquí como catalizadores básicos se incorporaran en la reacción.

15 Empleado di-N-óxido de 2-metil-3-carbamoil-quinoxalina, formaldehído y 1,3-dimetil-imidazolidina como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:



20 En la fórmula (I) están  $R^1$  y  $R^2$  por hidrógeno, halógeno, tal como por ejemplo fluor, cloro y bromo, especialmente fluor y cloro, restos alquilo con 1 - 4 átomos de carbono o restos alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, donde uno de los restos  $R^1$  y  $R^2$  siempre es hi-

drógeno. R<sup>3</sup> representa un resto hidrocarburo alifático saturado con 1 - 4 átomos de carbono.

Los di-N-óxidos de 2-metil-3-carbamoil-quinoxalina utilizables según la presente invención son conocidos J. K. Landquist y J. A. Silk, J. Chem. Soc. 1956, 20527.

Como ejemplos sean mencionados:

Di-N-óxido de 2-metil-3-carbamoil-quinoxalina,

di-N-óxido de 2-metil-3-carbamoil-5- ó bien -6-metil-quinoxalina,

di-N-óxido de 2-metil-3-carbamoil-etil-quinoxalina,

10 di-N-óxido de 2-metil-3-carbamoil-propil-quinoxalina,

di-N-óxido de 2-metil-3-carbamoil-fluor-quinoxalina,

di-N-óxido de 2-metil-3-carbamoil-cloro-quinoxalina,

di-N-óxido de 2-metil-3-carbamoil-bromo-quinoxalina,

si-N-óxido de 2-metil-3-carbamoil-metoxi-quinoxalina,

15 di-N-óxido de 2-metil-3-carbamoil-etoxi-quinoxalina.

Las imidazolidinas utilizables según la presente invención son asimismo conocidas. Se obtienen por reacción de etilendiaminas con formaldehido The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazole, Interscience Publishers Inc., New York, página 2427.

20 El formaldehido se puede emplear en forma sólida como paraformaldehido o trioxano o en forma de una solución acuosa.

Como diluyentes entran en consideración los disolventes orgánicos polares. Entre estos se encuentran preferentemente los nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, adipindinitrilo, benzonitrilo, las formamidas, tales como N-metilformamida, N,N-dimetilformamida y sulfóxido dimetílico.

Las temperaturas de reacción se pueden variar dentro de un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 0° y unos 100°C, preferentemente entre 20°C y 70°C.

30 En la realización del procedimiento de la presente in-

vención se emplean por 1 mol de di-N-óxido de 2-metil-3-carbamoil-quinoxalina como mínimo 1 mol de formaldehído y como mínimo 1 mol de imidazolina. Pero también se puede emplear un exceso de formaldehído y de imidazolidina.

5 La reacción se realiza reaccionando la mezcla de di-N-óxido de quinoxalina, formaldehído e imidazolina en un diluyente a temperaturas entre 20° y 70°C. El final de la reacción se aprecia en que los productos finales, contrario a los productos de partida, se disuelven claramente en ácidos acuosos. Los productos de reacción se se-  
10 paran en la mayoría de los casos en forma cristalina sólida y se pueden separar por succión. En algunos casos los productos finales están disueltos en el diluyente y se pueden obtener por evaporación de la solución de reacción.

15 Las nuevas sustancias activas muestran fuertes propiedades antibacteriales:

ED<sub>100</sub><sup>x)</sup> subcutánea en ratones infectados  
en mg/kg

Sustancia	mg/kg de peso corporal germen de infección E.coli Neumann
20 Ejemplo 1	5 - 10
Ejemplo 4	20
Ejemplo 2	10

x) Como ED<sub>100</sub> se denomina la dosis con la que se curan un 100 % de los animales.

25 La excelente y amplia eficacia antibacterial de las sustancias activas permite su empleo tanto en la medicina humana como también veterinaria, pudiendose emplear tanto para evitar como también para el tratamiento de infecciones bacteriales sistémicas o locales.

Los compuestos se pueden emplear también como aditivos a los piensos para fomentar el crecimiento y para mejorar el aprovechamiento de los piensos en la cría de animales, especialmente en el mantenimiento de animales de engorde, tales como, por ejemplo, reses, cerdos y aves, etc.

La aplicación de las sustancias activas se efectúa entonces preferentemente a través del pienso y/o del agua de beber. Las sustancias activas se pueden emplear también en concentrados de piensos y en los demás preparados de piensos conteniendo vitaminas y/o sales minerales.

La mezcla con el pienso o en los concentrados de pienso y los demás preparados de alimentación se efectúa en caso dado como mezclado previo según los métodos usuales.

La presente invención comprende los preparados farmacéuticos que junto con excipientes no tóxicos, inertes, farmacéuticamente adecuados, contienen uno o varios compuestos de la fórmula (I) o que se componen de uno o varios compuestos de fórmula (I), así como el procedimiento para la obtención de estos preparados.

A la presente invención pertenecen también los preparados farmacéuticos en unidades de dosificación. Esto significa que los preparados en forma de unidades individuales, por ejemplo, tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, supositorios y ampollas, tienen un contenido en sustancia activa que corresponde a una fracción o a un múltiplo de una dosis individual. Las unidades de dosificación pueden contener, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 dosis individuales o  $1/2$ ,  $1/3$  ó  $1/4$  de una dosis individual. Una dosis individual contiene preferentemente la cantidad de sustancia activa que se administra en una aplicación y que generalmente corresponde a un entero, un medio o un tercio o un cuarto de una dosis diaria.

Bajo excipientes no tóxicos, inertes, farmacéuticamente

adecuados se entienden los diluyentes, materiales de carga y agentes auxiliares de formulación sólidos, semi-sólidos o líquidos de cualquier clase.

5 Como preparados farmacéuticos preferentes sean mencionadas las tabletas, cápsulas, píldoras, granulados, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones, las pastas, ungentos, geles, cremas, lociones, polvos y sprays.

10 Las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden contener la o las sustancias activas junto con los excipientes usuales tales como a) agentes de carga y diluidores, por ejemplo, féculas, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido sílico; b) aglutinantes, por ejemplo, celulosa carboximetilica, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona; c) agentes humectantes, por ejemplo, glicerina; 15 agentes de disgregación, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio y bicarbonato sódico; e) retardadores de la disolución, por ejemplo, parafina y f) aceleradores de la resorcpción, por ejemplo, compuestos amónicos cuaternarios; g) reticulantes, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerina; agentes de adsorcpción, por ejemplo, caolina y bentonita e i) lubricantes, por ejemplo, talco, estearato de calcio y de magnesio y polietilenglicoles sólidos o mezclas de las sustancias mencionadas bajo a) hasta i).

20 Las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados se pueden dotar con los revestimiento y recubrimientos, en caso dado conteniendo agentes opacificantes, y estar también compuestos de manera 25 que retrasen en caso dado las sustancias activas solo o preferentemente en una parte determinada del tracto intestinal, pudiendose emplear como masas de recubrimiento por ejemplo sustancias polímeras y ceras.

30 La ó las sustancias activas se pueden presentar en caso dado con uno o varios de los excipientes arriba indicados también en forma microencapsulada.

Los supositorios pueden contener además de la o de las sustancias activas los excipientes hidrosolubles o hidróinsolubles usuales, por ejemplo, polietilenglicoles, grasas, por ejemplo, grasa de cacao y ésteres superiores (por ejemplo, C<sub>14</sub>-alcohol con C<sub>16</sub>-ácidos grasos) o mezclas de estas sustancias.

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

Los polvos y sprays pueden contener además de la o de las sustancias activas los excipientes usuales, por ejemplo, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato cálcico y polvos de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los sprays pueden contener adicionalmente los agentes de propulsión usuales, por ejemplo, hidrocarburos clorofluorados.

Las soluciones y emulsiones pueden contener además de la o las sustancias activas los excipientes usuales, tales como disolventes, facilitadores de la disolución y emulsionantes, por ejemplo, agua, alcohol etílico, alcohol bencílico, benzoato bencílico, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, especialmente aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de grano de maiz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicium, glicerinformal, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso del sorbitano o las mezclas de estas sustancias.

Para la aplicación parenteral se pueden presentar las soluciones y emulsiones también en forma esterilizada e isotónica.

Las suspensiones pueden contener además de la o de las sustancias activas los excipientes usuales, tales como diluyentes líquidos.

quidos, por ejemplo, agua, alcohol etílico, propilenglicol, agente de suspensión, por ejemplo, alcoholes iscesteárilicos etoxilados, polioxietilensorbit- y -sorbitanéster, celulosa microcristalina, hidróxido de metal de aluminio, bentonita, agar-agar y traganta, o las mezclas de estas sustancias.

Los mencionadas formas de formulación pueden contener también colorantes, agentes de conservación así como aditivos mejoradores del olor y del sabor, por ejemplo, aceite de menta y de eucalipto y edulcorantes, por ejemplo, sacarina.

Los compuestos terapéuticamente eficaces deberán estar presentes en los preparados farmacéuticos arriba indicados preferentemente en una concentración de aproximadamente un 0,1 hasta 99,5, preferentemente de aproximadamente un 0,5 hasta 95 % en peso de la mezcla total.

Los preparados farmacéuticos arriba mencionados pueden contener además de los compuestos de fórmula (I) también otras sustancias activas farmacéuticas.

La obtención de los preparados farmacéuticos arriba mencionados se efectúa en la forma usual según métodos conocidos, por ejemplo, por mezcla de la o de las sustancias activas con el o con los excipientes.

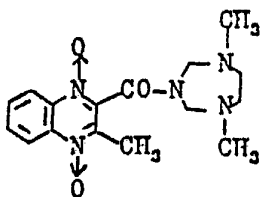
La presente invención comprende también el empleo de los compuestos de fórmula (I) así como de los preparados farmacéuticos que contienen una o varias de las sustancias activas de fórmula (I), en la medicina humana y veterinaria para evitar, mejorar y curar las enfermedades arriba mencionadas.

Las sustancias activas se pueden aplicar por vía local, oral, parenteral, intraperitoneal y/o rectal, preferentemente por vía parenteral, especialmente por vía intravenosa.

Las nuevas sustancias activas se han de emplear tanto

en la medicina humana como veterinaria para el tratamiento de enfermedades bacteriales. Aquí ha demostrado ser ventajoso administrar la o las sustancias activas en cantidades de aproximadamente 5 hasta unos 150, preferentemente 25 hasta 75 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, en caso dado en forma de varias administraciones individuales, para lograr los resultados deseados. Sin embargo pudiera ser necesario variar las dosificaciones mencionadas, y esto en dependencia de la clase y del peso corporal del objeto a tratar, de la clase y de la gravedad de la enfermedad, de la clase del preparado y de la aplicación del medicamento, así como del periodo o bien intervalo dentro del cual se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente emplear menos de la cantidad de sustancia activa arriba mencionada, mientras en otros casos se habrá de sobrepasar la cantidad de sustancia activa arriba mencionada. La fijación de la dosificación óptima para cada caso así como la forma de aplicación de las sustancias activas se puede determinar fácilmente por el especialista a base de sus conocimientos.

#### Ejemplo 1



21,9 g (0,1 mol) de di-N-óxido de 2-metil-3-carbamoil-quinolina se suspenden en 200 cc de acetonitrilo, se mezcla con 3 g (0,1 mol) de paraformaldehido y 12 g (0,12 moles) de 1,3-dimetilimidazolina, y se calienta a 70°C. Después de una hora se ha disuelto todo. La solución se filtra en caliente y a continuación se enfría con hielo. Se obtienen así 21 g (63,5 %) de cristales amarillos que funden a 153 - 145°.

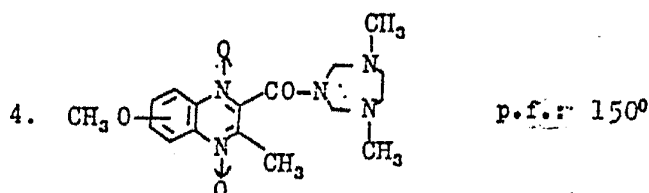
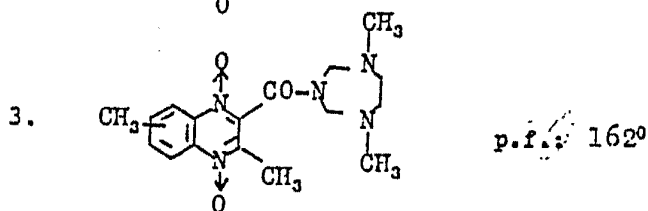
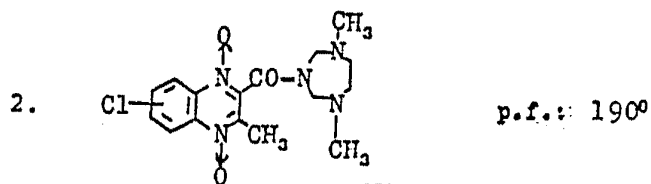
Análisis:  $C_{16}H_{21}N_5O_3$  (331)

Calculado: C 58,0 H 6,34 N 21,1

Hallado: C 58,0 H 6,5 N 21,0

En forma análoga se obtienen:

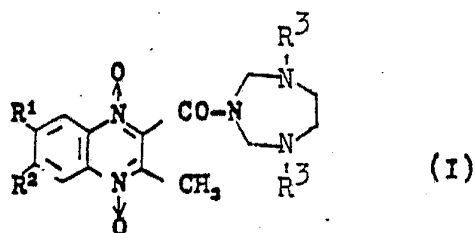
5



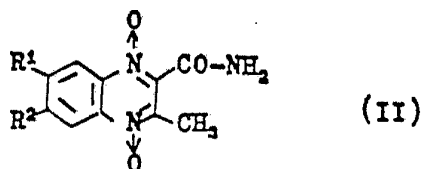
10 Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la forma de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no afecten su principio fundamental.

Reivindicaciones

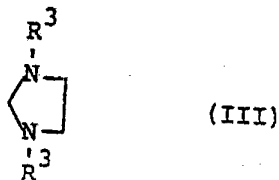
1. Procedimiento para la obtención de di-N-óxidos de quinoxalina de fórmula (I)



5 donde  $R^1$  y  $R^2$  pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi y  $R^3$  significa un resto alquilo, caracterizado porque di-N-óxidos de 2-metil-3-carbamoil-quinoxalina de fórmula (II)



10 donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado de arriba, se hacen reaccionar con formaldehido o medios cededores de formaldehido a imidazolidinas de fórmula (III)



15 donde  $R^3$  tiene el significado arriba indicado, en presencia de disolventes inertes a temperaturas entre  $0^\circ$  y  $100^\circ\text{C}$ .

2. Procedimiento para la obtención de di-N-óxidos de quinoxalina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid,

24 OCT. 1978

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. M. GOMEZ ACEROS Y POMBO

p. p. Firmado: J. Suarez Diaz

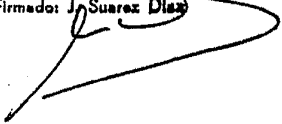


FIG.1

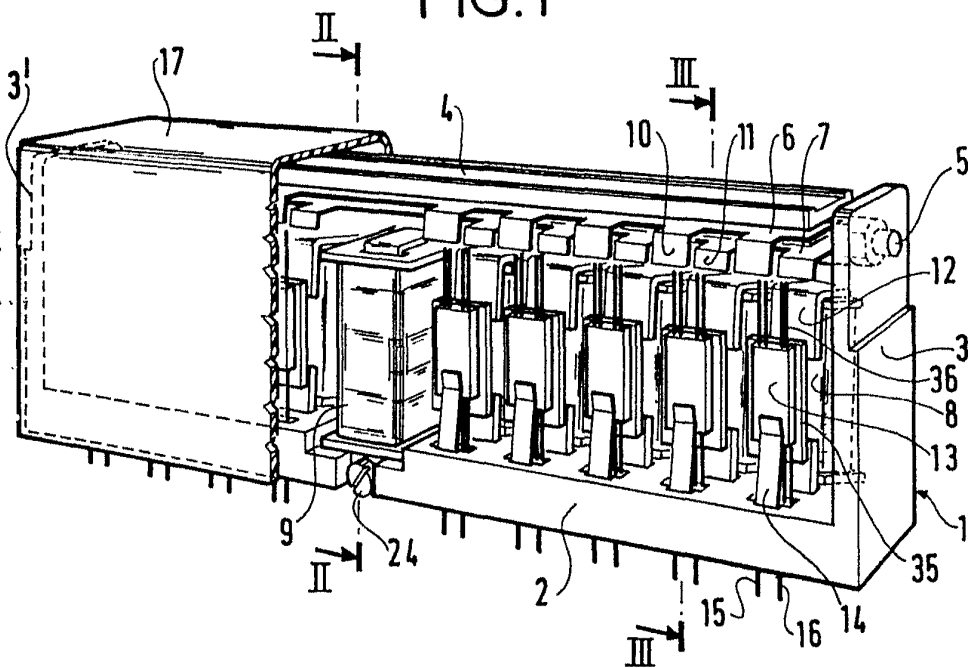


FIG.2

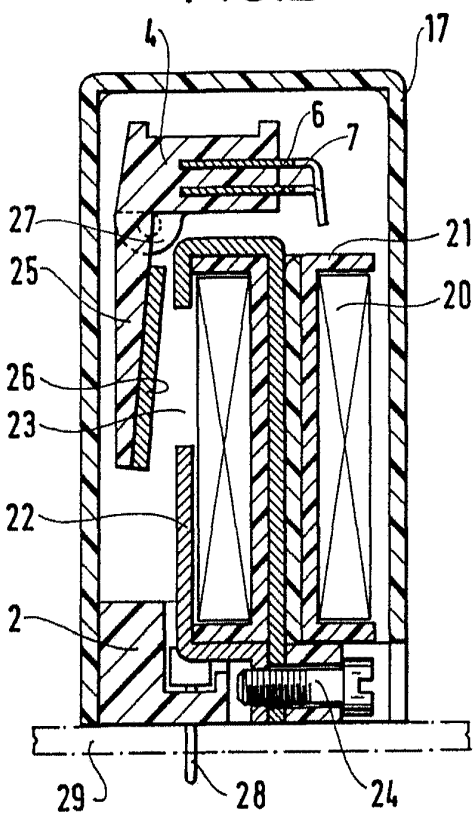
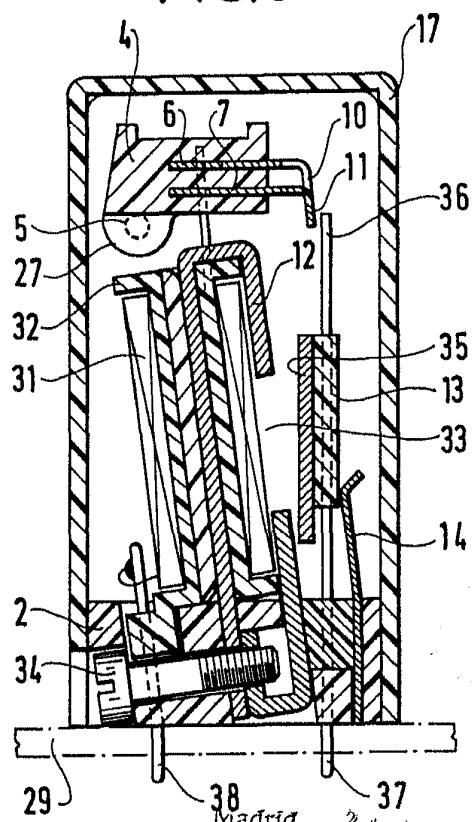


FIG.3



Madrid 24 Oct. 1913  
 J. A. GOMEZ AGUIRRE Y FORNOS  
 P. B. Firmados J. Gomez Aguirre

FIG.4

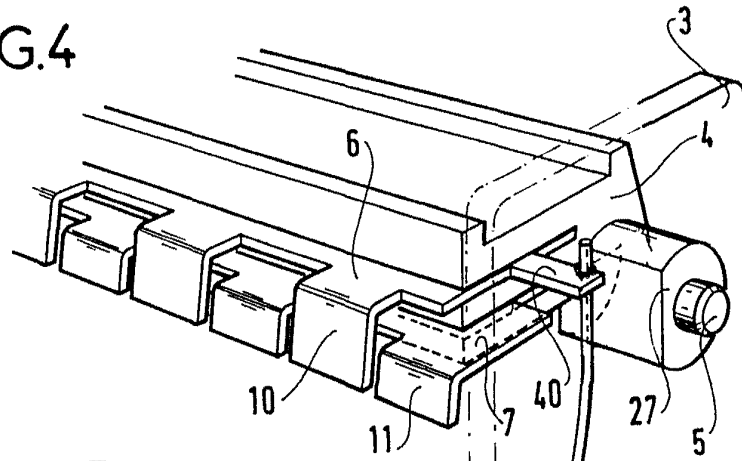
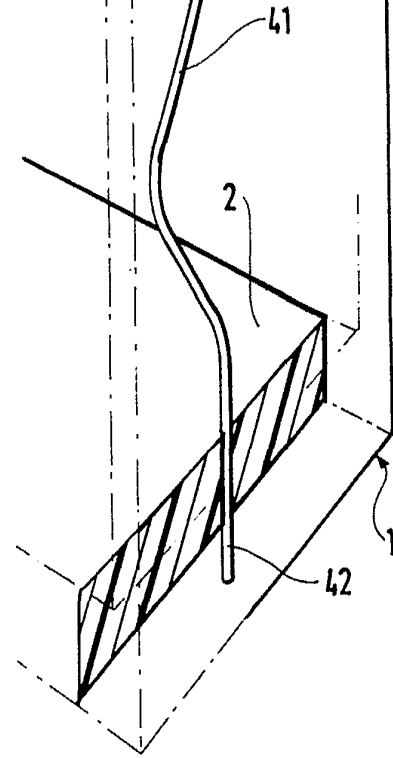
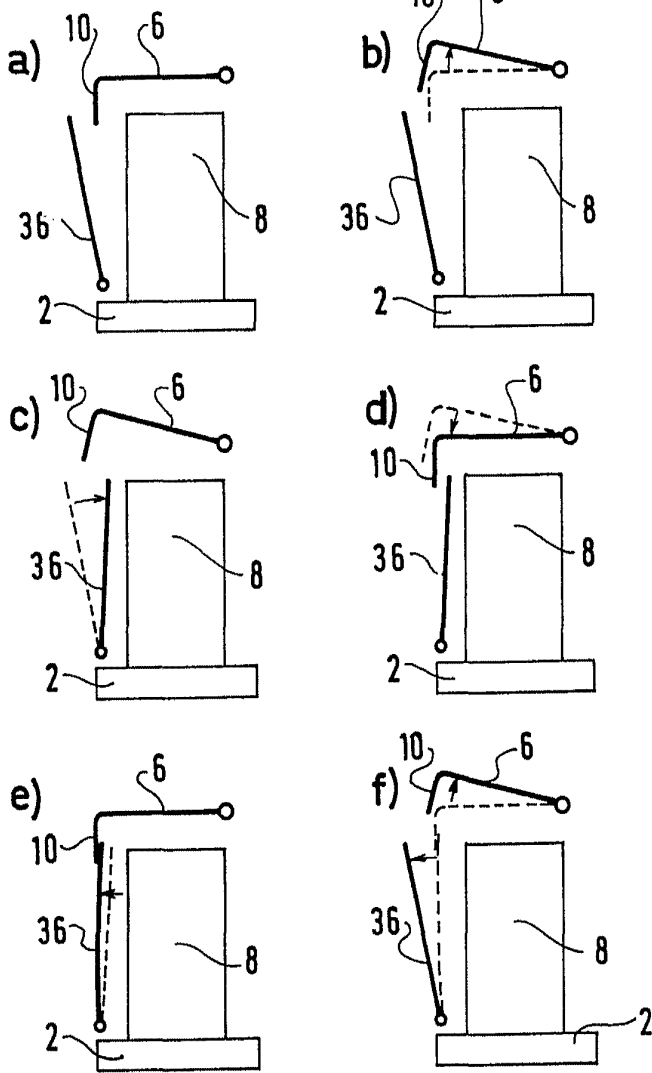


FIG.5



Modèle 24 OCT. 1978

DEPOSE  
p. p. FUMERIE  
D. L. 12