

(10) ES	(11) NUMERO 486298	(12) A1
(22) FECHA DE PRESENTACION 23-NOVIEMBRE-1979		



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

Concedida el Registro de e n
que figur
y e
toallo de la Memoria

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 69686 A/78	(32) FECHA 24-11-1978	(33) PAIS ITALIA
--	--------------------------	---------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D241/52/A61K 31/495	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-METIL-3-(β -HIDROXIMETIL CARBAMOIL) QUINOXALINA 1,4-DI-N-OXIDO DE GRAN PUREZA "

(71) SOLICITANTE (S)
MARXER S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Strada Castellamonte, LORANZE', Torino, Italia

(72) INVENTOR (ES)
VICENZO GIOBBIO

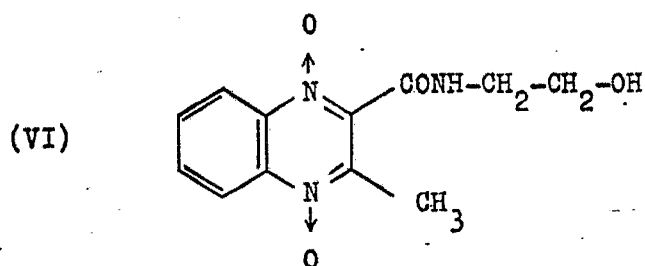
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

CM.-

1 El 2-metil-3-(β -hidroxietilcarbamoil) quinoxalina
na 1,4-di-N-oxido es una sustancia que posee actividad quimio-
terapéutica, su campo de acción está dirigido, particularmen-
te, hacia la prevención y cura de infecciones bacterianas es-
peciales en animales.

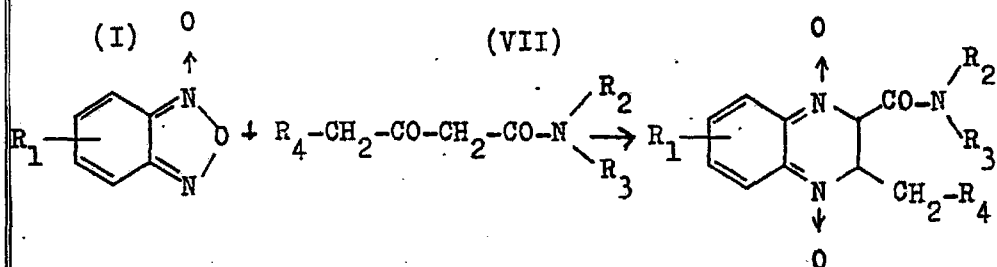
5 Su fórmula es la siguiente:



10 Esta sustancia es conocida y se describe, por
ejemplo, en las siguientes patentes: Ley, Eholzer, etc.;
EE.UU. 3.660.391 (1972); Francia M 9123 (1970); DT 1 670 935
(1967); Cronin, Timoty, Patente alemana 2.212.932 (1972);
15 Kasubick, Valentine, Robertson, Lee, Patente alemana
2.215.320 (1972); McFarland, Jannes W. EE.UU. 3948.911(1976);
Kasubick, Valentine, Patente alemana 2.238.208 (1973) Kasu-
bick, Valentine, Robertson, Lee, Solicitud francesa
2.132.378; Austria 315.188 (1974).

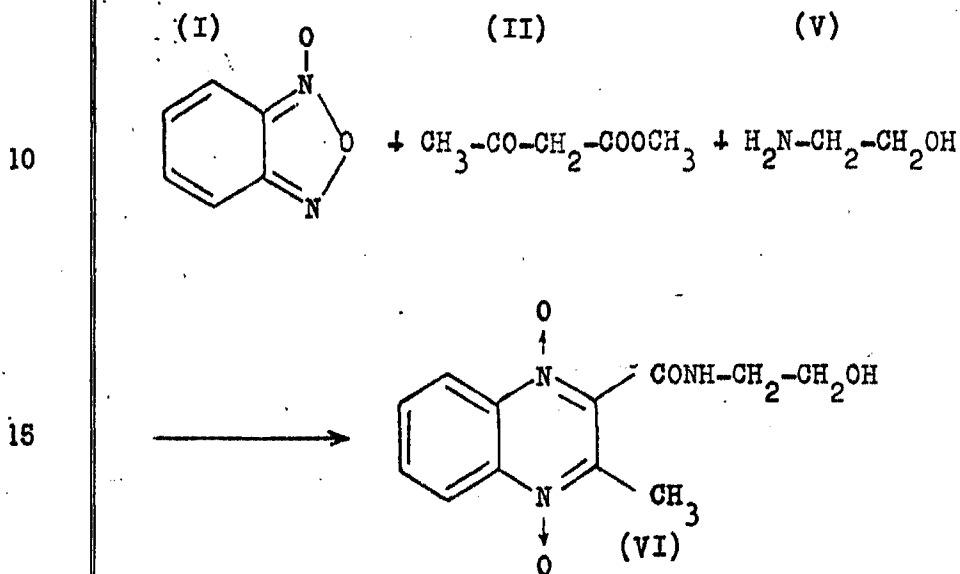
20 Particularmente, se conocen los siguientes métodos
para la síntesis del compuesto (VI) y otros compuestos simi-
lares:

Condensación de benzofuroxano (I) con una amida
del ácido acetoacético (VII) de acuerdo con la siguiente
ecuación:



1 tal como se describe en las siguientes patentes: DT 1670935
(1975); Francia 8123 (1970); Ley, Eholzer, Nast, etc. EE.UU.
3.660.391 (1972).

5 Tambien es conocida la síntesis del compuesto
(VI) y los semejantes, en un solo paso, a partir de benzofu-
roxano (I), el ester metílico del ácido acetoacético (II)
y etanolamina (V), de acuerdo con la siguiente ecuación:



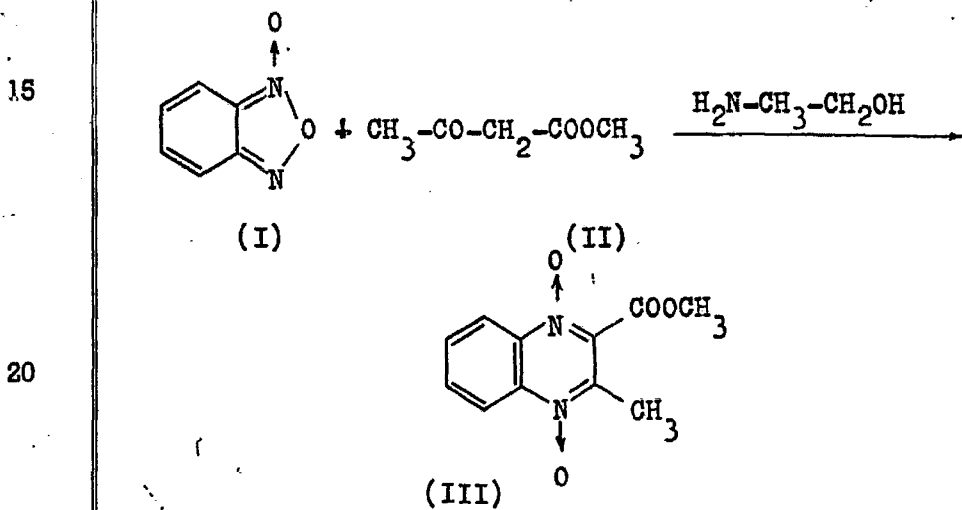
Esta síntesis se describe en las siguientes pa-
20 tentes: McFarland, James W. EE.UU. 3.948.911 (1976); Abuel-
Haj, Marwan J., Cronin, Timoty H., Patente alemana
2.035.480 (1971).

25 Un inconveniente importante de estos procedi-
mientos conocidos y en particular de este último procedimien-
to es que se obtiene un producto final, más bien impuro, que
es difícil de purificar. Por ello, el rendimiento de este
procedimiento o de los otros descritos anteriormente no es
30 satisfactorio. El objeto de la presente invención es superar
tales problemas, suministrando un procedimiento para la pre-
paración de 2-metil-3-(β -hidroximetil-carbamoil)quinoxali-
na 1,4-di-N-oxido de gran pureza, que comprende las siguien-

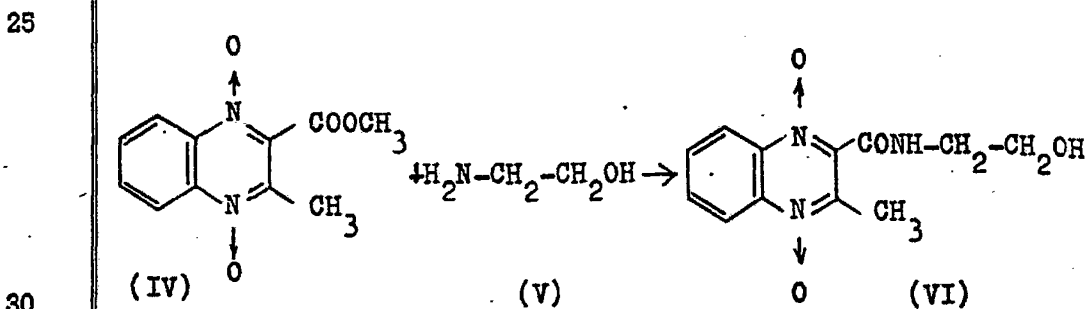
- 1 tes etapas, realizadas separada y sucesivamente:
- a) reacción de benzofuroxano con un ester del ácido acetoacético de fórmula $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-COOR}$, en presencia de un catalizador en forma de etanolamina, y en un disolvente adecuado;
- 5 b) separación y aislamiento del producto de reacción formado en a), es decir 2-metil-3-(metilcarboxilato)-quinoxalina-1,4-di-N-óxido;
- c) reacción del compuesto descrito en b) con un exceso de etanolamina con respecto a la cantidad estequiométrica, para dar el carbamoil derivado final.
- 10

El esquema de las dos reacciones indicadas en a) y c) es como sigue:

PASO DE REACCION a)



PASO DE REACCION c)



1 En este esquema el ester del ácido acetoacético
utilizado es el ester metílico. Este ester puede, no obstan-
te, ser, generalmente, un ester en el que R es un alquilo
5 C₁-C₆. Las condiciones más favorables para el progreso ade-
cuado de la reacción descrita en a) consisten en mezclar el
benzofuroxano con el acetoacetato de metilo en razón este-
quiométrica en presencia de una pequeña cantidad de etanola-
mina y un disolvente adecuado. Más particularmente, las ra-
zones del benzofuroxano al ester del ácido acetoacético y al
10 disolvente, referidas a un mol de benzofuroxano caen dentro
de los intervalos siguientes, respectivamente:

Benzofuroxano	ester	etanolamina	disolvente
1	0,5-2	0,1-0,8	0,5-4

15 La temperatura de la reacción puede variar de
10 a 60°C y el tiempo varia de 24 a 50 horas.

El disolvente usado puede ser metanol, etanol,
u otros alcoholes superiores; o tolueno, xileno, u otros hi-
drocarburos aromáticos; o, alternativamente, éteres, hidro-
carburos clorados, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o
20 dioxano. Sin embargo, los alcoholes son los disolventes más
adecuados para evitar reacciones secundarias.

Los progresos de la reacción descrita en a)
pueden seguirse fácilmente por cromatografía de capa fina,
usando como eluyente una mezcla de la composición siguiente:
25 cloroformo 85, acetonitrilo 5, ácido fórmico 7.

Al terminar la reacción, el producto III pre-
cipita completamente y puede recogerse mediante un filtro
de bomba y utilizarse como tal en la próxima reacción, sin
30 ser secado.

En lo que se refiere a la reacción descrita
en c), las condiciones más favorables consisten en trabajar
30 en presencia de un exceso de etanolamina de tal forma que el

1 medio sea siempre básico, y el equilibrio de la reacción se desplace hacia la derecha.

5 El disolvente más adecuado es la dimetilformamida y la temperatura de la reacción no debe exceder de 55°, estando comprendida, normalmente, entre 20 y 50°C, sin embargo, el tiempo de la reacción varía considerablemente.

10 Puede emplearse una cantidad mayor de etanolamina en vez de dimetilformamida, o se pueden usar, alternativamente, los siguientes: dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, dioxano, u otros disolventes, tales como metanol, etanol, propanol, isobutanol, u otros alcoholes superiores, eter etílico, eter propílico, hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno, disolventes clorados, tales como dicloroetano, cloroformo, tricloroetileno, etc.

15 Como ya se ha establecido, en vez de usar el compuesto IV, es decir, 2-metil-3-(metil-carboxilato) quinoxalina-1,4-di-N-óxido, se pueden utilizar el correspondiente ester etílico o propílico o ésteres de otros alcoholes primarios de cadena larga de hasta 6 átomos de carbono.

20 Al finalizar la reacción, el 2-metil-3-(β - hidroxietilcarbamoil) quinoxalina 1,4-di-N-óxido puede aislarse fácilmente a partir de la mezcla de reacción, así como recogerse por filtración debido a su poca solubilidad en casi todos los disolventes.

25 La reacción descrita en la etapa c) se lleva a cabo mezclando el 2-metil-3-(metil-carboxilato) quinoxalina 1,4-di-N-óxido (esterificado como se ha descrito anteriormente) con un exceso de etanolamina por encima de la cantidad estequiométrica y en presencia de un disolvente elegido entre los mencionados anteriormente.

30 La mezcla de reacción se mantiene de 20° a 25°C durante 50-100 horas, después de lo cual el precipitado, que tiene forma de cristales finos, se recoge mediante un fil-

1 tro de bomba.

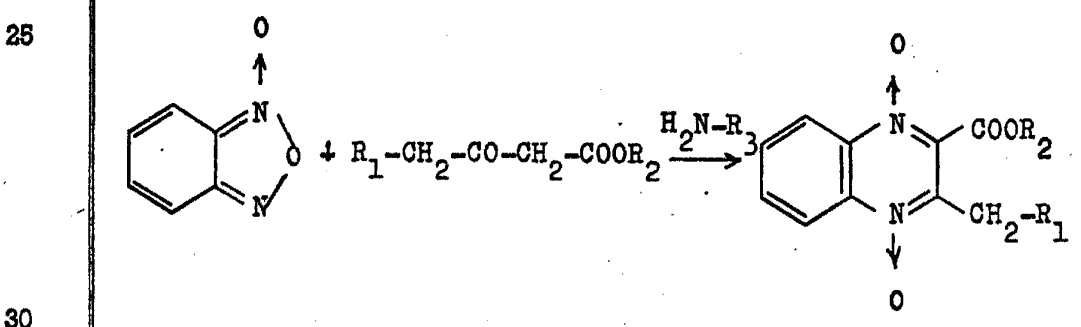
El producto es, normalmente, muy puro. Puede determinarse por u.v. y puede verse por cromatografía de capa fina, usando un eluyente que tiene la siguiente composición: cloroformo 85, acetonitrilo 5, ácido fórmico 7.

5 El uso de una cantidad catalítica de etanolamina en la reacción descrita en la etapa c) posibilita, por tanto, la obtención del alquilcarboxilato intermedio de fórmula (III) con una pureza elevada y un alto rendimiento.

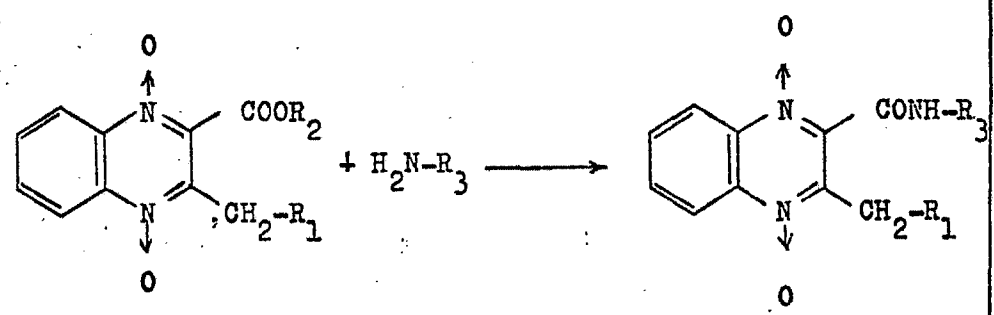
10 La única impureza apreciablemente presente es una pequeña cantidad de etanolamina. Sin embargo, ya que en la etapa c) del procedimiento se usa un exceso de etanolamina, el problema de la purificación del intermedio (III) al final de dicha etapa b) no es tal problema.

15 Si se usa más etanolamina en la etapa a) de la cantidad estipulada de acuerdo con la presente invención, el compuesto final de fórmula (VI) se formaría, inevitablemente, durante la etapa inicial, creando así el problema de la purificación del intermedio (III), antes de la reacción de la etapa c). Además de influenciar negativamente el rendimiento del procedimiento, esto sería absolutamente indeseable debido a la gran dificultad de purificación del derivado, (III) a partir del producto final (VI).

20 El procedimiento descrito puede aplicarse también a otras aminas para obtener varias amidas, según el siguiente esquema:



1



5

donde R₁, R₂, R₃ pueden ser radicales alquilo de varias longitudes de cadena o radicales arilo.

Los métodos, según la invención, pueden quedar más claros a partir de algunos ejemplos que se dan a continuación, pero estos ejemplos no deben considerarse limitativos.

10

Ejemplo 1

PREPARACION DE 2-METIL-3-(ALQUIL-CARBOXILATO)-QUINOXALINA-1,4-DI-N-OXIDO

15

Se introducen 13,6 gr. (0,1 moles) de benzofuroxano y 11,6 gr. (0,1 moles) de acetoacetato de metilo en un matraz provisto de un agitador y un calentador.

Se añaden entonces 13 ml. de metanol y 3 gr. de etanolamina.

20

La mezcla se calienta a 40-45° durante 24 horas, aproximadamente,

El progreso de la reacción se controla mediante cromatografía de capa fina (eluyente: cloroformo 85, acetonitrilo 5, ácido fórmico 7).

25

La cantidad de benzofuroxano presente en las aguas madres se controla por cromatografía de gases al final de la reacción, y tiene que ser menor del 1%.

En este momento, se aplica la filtración por bomba. El precipitado se usa, posteriormente, como tal.

30

El producto contiene 8% de humedad, y cuando se seca tiene un punto de fusión de 133°.

1 El rendimiento obtenido es de 20,6 gr. (88% del
teórico).

Ejemplo 2

5 PREPARACION DE 2-METIL-(β -HIDROXIETILCARBAMOIL) QUINOXALINA
1,4-DI-N-OXIDO.

Se introducen 23,4 gr. (0,1 moles) de 2-metil-
3-(metil-carboxilato) quinoxalina-1,4-di-N-oxido, 36,6 gr. (0,6 moles) de etanolamina y 37 ml. de dimetilformamida en un
matraz provisto de un agitador y un calentador.

10 La mezcla se calienta a 45°C y se mantiene a es-
ta temperatura durante 48 horas.

La marcha de la reacción se controla por cromatografía de capa fina (eluyente: cloroformo 85, acetonitrilo 5, ácido fórmico 7).

15 Después de este tiempo, se toma una muestra y se
hace un control por cromatografía de capa fina para ver cuanto del material de partida está presente todavía.

20 Cuando este último ha desaparecido casi, se aplica
filtración por bomba, y el producto se seca a vacío para
dar 24,9 gr. del producto requerido, con un rendimiento del
91,2%

El producto obtenido tiene un punto de fusión
de 217°C y una pureza del 99%.

Ejemplo 3

25 Se introducen 23,4 gr. (0,1 moles) de 2-metil-3-
(metil-carboxilato) quinoxalina-1,4-di-N-oxido, 26,6 gr. (0,6
moles) de etanolamina y 24 ml. de metanol en un matraz pro-
visto de un agitador y un calentador.

30 La mezcla se calienta a 45°C y se mantiene a es-
ta temperatura hasta el final de la reacción, que se sigue

1 por cromatografía de capa fina (eluyente: cloroformo 85, acet-
tonitrilo 5, ácido fórmico 7).

Normalmente, hacen falta 72 horas para que
finalice la reacción.

5 En este momento, el producto se recoge me-
diante un filtro de bomba y se seca a vacío. Se obtienen 18
gr. del producto, con un rendimiento del 69% del teórico.

REIVINDICACIONES

10 1.- Un procedimiento para la preparación de 2-metil-
3-(β -hidroximetilcarbamoil) quinoxalina 1,4-di-N-óxido de
gran pureza, que comprende las siguientes etapas realizadas
separada y sucesivamente.

15 a) reacción de benzofuroxano con un éster del ácido acetoacé-
tico de fórmula $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-COOR}$ en presencia de un cata-
lizador en forma de etanolamina y en un disolvente adecua-
do;

b) separación y aislamiento del producto de reacción forma-
do en a), es decir 2-metil-3-(metilcarboxilato)-quinoxalina-
1,4-di-N-óxido;

20 c) reacción del compuesto descrito en b) con un exceso de
etanolamina con respecto a la cantidad estequiométrica
para dar el carbamoil derivado final.

25 2.- Un procedimiento, según la reivindicación
1, caracterizado porque dicho éster de fórmula $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-}$
 COOR , R es un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

30 3.- Un procedimiento, según la reivindicación
2, caracterizado porque dicha etapa a) se lleva a cabo a una
temperatura de 10 a 60°C.

1

4.- Un procedimiento, según la reivindicación 3, caracterizado porque en dicha etapa a) las razones estequiométricas del benzofuroxano al ester del ácido acetoacético y el disolvente, referidas a un mol de benzofuroxano están comprendidas dentro de los intervalos siguientes:

5

Benzofuroxano	ester	etanolamina	disolvente
1	0,5-2	0,1-0,8	0,5-4

10

5.- Un procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizado porque dicho disolvente está seleccionado de entre los siguientes: metanol, etanol, alcoholes alifáticos superiores de más de 6 átomos de carbono, toluol, xilol; ésteres; hidrocarburos clorados, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano.

15

6.- Un procedimiento, según la reivindicación 5, caracterizado porque dicho disolvente es metanol, y las razones estequiométricas del benzofuroxano al ester, la etanolamina y el metanol son 1:1:0,5:1, respectivamente.

20

7.- Un procedimiento, según la reivindicación 2, caracterizado porque dicha etapa c) se lleva a cabo a una temperatura de 10 a 60°C.

25

8.- Un procedimiento, según la reivindicación 7, caracterizado porque en dicha etapa c) la razón estequiométrica de dichos compuestos intermedios separados durante la etapa b) a la etanolamina es tal que, por cada mol de intermedio carboxilato, el número de moles de etanolamina está comprendido en el intervalo de 2 a 20.

30

9.- Un procedimiento, según la reivindicación 8, caracterizado porque dicha etapa c) se lleva a cabo en

1 presencia de un disolvente seleccionado de entre los siguien-
tes: etanolamina, dimetilformamida, dimetilacetamida, dime-
tilsulfóxido, tetrahidrofurano, dioxano, o alcoholes, tales
5 como metanol, etanol, propanol, isobutanol, u otros alcoho-
les superiores, eter etílico, eter propílico, benceno, tolu-
no, xileno, o disolventes clorados, tales como dicloroeta-
no, cloroformo o tricloroetileno.

10 10.- Un procedimiento, según la reivindica-
ción 9, caracterizado porque la cantidad de disolvente uti-
lizado en dicha etapa c) es de 1 a 20 moles por mol de dicho
intermedio carboxilato.

15 11.- Un procedimiento para la preparación
de 2-metil-3-(β -hidroxietil-carbamoil) quinoxalina 1,4-di-
N-óxido puro y otros compuestos similares correspondientes,
reivindicados en una o más de las reivindicaciones anterio-
res.

20 12. Se reivindica por último como objeto so-
bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se
solicita: " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-
METIL-3-(β -HIDROXIMETILCARBAMOIL)QUINOXALINA 1,4-DI-
-N-OXIDO DE GRAN PUREZA "

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria Descriptiva que consta de doce páginas me-
canografiadas.

Madrid, 23 de Noviembre 1979

BERNARDO UNGRIA
P.P.