



MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

N° 891.675

Classif. Internat.: C07D/A61K

Mis en lecture le:

30-04-1982

Le Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 4 janvier 1982 à 15 h. 45*

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : SPOFA SPOJENE PODNIKY PRO ZDRAVOTNICKOU VYROBU, Husinecka 11a, Praha, (Tchécoslovaquie)

repr. par l'Office Hanssens S.P.R.L. à Bruxelles

un brevet d'invention pour: Procédé de préparation de cyanacétyl-hydrzones de 2-formyl-quinoxaline-1,4-dioxydes, (Inv. : J. Hebky, V. Lupinek, M. Sova, B. Sevcik et J. Broz)

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée en Tchécoslovaquie le 7 janvier 1981, n° PV 125-81 au nom de J. Hebky, V. Lupinek, M. Sova, B. Sevcik et J. Broz dont elle est l'ayant cause.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 29 janvier 1982

PAR DÉLEGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPETEUR

BREVET D'INVENTION

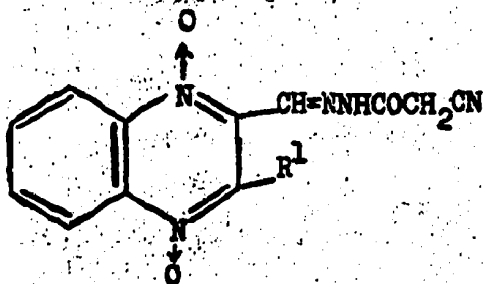
au nom de : SPOFA spojené podniky pro zdravotnickou výrobu.

Inventeurs : Jaromír HEBKÝ, Vladimír LUPÍNEK, Milan SOVA,
Bohumil ŠEVČÍK, Jiří BROŽ

"Procédé de préparation de cyanacétyl-hydrazones de 2-
formyl-quinoline-1,4-dioxydes"

Convention Internationale : Priorité d'une demande de brevet
déposée en Tchécoslovaquie le 7 janvier 1981 sous le n°
PV 125-81, aux noms des inventeurs.

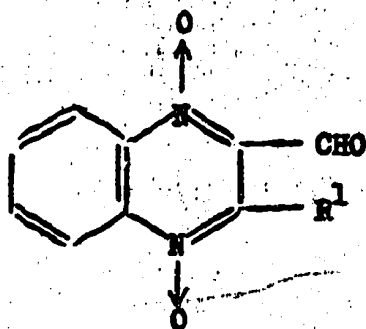
La présente invention concerne un procédé de pré-
paration de cyanacétyl-hydrazones de 2-formyl-quinoline-
1,4-dioxydes de formule générale I :



/I/

dans laquelle le substituant R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone.

La préparation de ces composés est décrite dans le certificat d'auteur tchécoslovaque n° 195.508 (si besoin est, également dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.225.604 ou dans le brevet britannique n° 1.580.998) et elle est effectuée en faisant réagir des 2-formyl-quinoxaline-1,4-dioxydes de formule générale II :



dans laquelle R^1 a la signification définie ci-dessus, ou en faisant réagir un de leurs dérivés à modification fonctionnelle, par exemple, les acétals, avec la cyanacétylhydrazine de formule III :



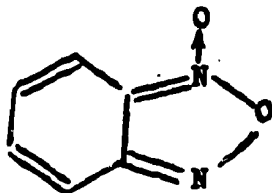
Ces composés exercent un effet excellent en tant qu'activateurs de croissance pour les animaux domestiques, mais ils peuvent néanmoins être également utilisés en combinaison avec d'autres médicaments tels que, par exemple, des sulfonamides, pour la prévention et la thérapie de la salmonellose et de la dysenterie chez les porcs et d'autres animaux domestiques. Leur toxicité est à peu près 10 fois inférieure à celle des stimulants de croissance connus dérivant du quinoxaline-1,4-dioxyde et, par ailleurs, les effets secondaires inopportuns sont nettement plus faibles.

On prépare les 2-formyl-quinoxaline-1,4-dioxydes de formule générale II par des procédés connus décrits dans la littérature. Un de ces procédés consiste à faire réagir

- 3 -

001675

le benzofurazane-1-oxyde de formule IV :



/IV/

avec un α -cétoaldéhyde de formule V :



dans laquelle R^1 a la signification définie ci-dessus, ou avec un de ses dérivés à modification fonctionnelle, par exemple, les acétals, dans un diluant ou un solvant organique inerte, en présence d'un catalyseur basique.

A présent, on a trouvé que les deux étapes mentionnées ci-dessus, c'est-à-dire la préparation de 2-formylquinoxaline-1,4-dioxydes ou de leurs dérivés à modification fonctionnelle de formule générale II, de même que la préparation de cyanacétyl-hydrazones de 2-formylquinoxaline-1,4-dioxydes de formule générale I, pouvaient être effectuées dans l'eau ou dans un mélange d'eau et de solvants organiques ou inorganiques, que les deux étapes pouvaient être combinées ensemble et effectuées dans un seul récipient réactionnel sans isolation du produit intermédiaire. On obtient le produit final de haute pureté avec un rendement de 75 à 85%, calculé sur le benzofurazane-1-oxyde de départ, la pureté étant la même que celle obtenue lors de l'isolation du produit intermédiaire de formule II. Ce rendement est supérieur de 5 à 10% à celui obtenu lorsque le 2-formylquinoxaline-1,4-dioxyde ou son dérivé à modification fonctionnelle tel que, par exemple, un acétal, est isolé du milieu réactionnel, car ces composés sont partiellement solubles dans ce dernier même lors du refroidissement, l'isolation de la fraction dissoute associée à des résines

n'étant pas économique. D'autre part, lorsqu'on effectue la réaction avec la cyanacétyl-hydrazine, sans isolation et directement dans le mélange réactionnel, la quantité totale du 2-formyl-quinoxaline-1,4-dioxyde présent de formule générale II (au besoin son dérivé à modification fonctionnelle) réagit, car cette réaction a lieu pratiquement quantitativement, tandis que le produit final est pratiquement insoluble dans l'eau. En conséquence, aux points de vue technologique, économique et sécurité, le procédé suivant la présente invention est plus avantageux que les procédés de préparation connus jusqu'à présent.

Suivant la présente invention, les deux réactions sont combinées en une seule étape en amenant le benzofurazane-1-oxyde de formule (IV) à réagir avec un α -cétoaldéhyde de formule (V) en présence d'un catalyseur à réaction basique, dans l'eau ou dans un mélange d'eau et d'un diluant ou d'un solvant organique ou inorganique après que la condensation ait eu lieu tandis que, d'une part, l'o-nitroaniline présente dans le benzofurazane-1-oxyde brut et, d'autre part, le benzofurazane-1-oxyde et l' α -cétoaldéhyde n'ayant pas réagi sont éliminés du mélange réactionnel par distillation à la vapeur d'eau, après quoi on ajoute un excès d'un acide organique ou inorganique au mélange réactionnel et on isole la cyanacétylhydrazine, de même que le produit final séparé, par exemple, par essorage, pour procéder ensuite à un lavage avec de l'eau.

De préférence, la condensation du benzofurazane-1-oxyde de formule (IV) avec l' α -cétoaldéhyde de formule (V) est effectuée dans l'eau conformément au procédé de l'invention. Le benzofurazane-1-oxyde a notamment, à l'état anhydre, la nature d'un explosif et, pour des raisons de sécurité, il est par conséquent avantageux d'utiliser, pour cette

réaction, un produit toujours humide tel qu'il est obtenu après oxydation d'o-nitroaniline avec de l'hypochlorite de sodium et après lavage avec de l'eau. De préférence, dans le procédé suivant l'invention, on utilise l'ammoniaque aqueuse comme catalyseur à réaction basique, mais, pour ce type de réaction, on peut néanmoins utiliser également d'autres catalyseurs décrits dans la littérature. La quantité du catalyseur varie entre une quantité catalytique et plusieurs fois la quantité équivalente. Le procédé d'addition d'un composant réactionnel à l'autre et au catalyseur n'est pas critique et l'on peut procéder à cette addition dans n'importe quel ordre. On effectue la condensation à une température se situant entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel utilisé, de préférence, entre 30 et 80°C. Le temps de la réaction dépend de la température, de l' α -cétoaldéhyde utilisé, ainsi que de la concentration des composants réactionnels, ce temps de réaction variant entre environ une heure et plusieurs jours. On soumet le mélange réactionnel à une distillation à la vapeur d'eau lorsque la condensation est achevée. L'o-nitroaniline présente dans le benzofurazane-1-oxyde brut, le benzofurazane-1-oxyde n'ayant pas réagi, l' α -cétoaldéhyde et l'ammoniaque utilisée comme catalyseur sont éliminés du mélange réactionnel à ce moment. A partir du distillat, on obtient 3 à 7% de benzofurazane-1-oxyde par soutirage, calculé sur la quantité intervenant dans la réaction.

Pour l'acidification du mélange réactionnel, on peut utiliser un acide organique ou inorganique qui est avantageux du point de vue économique, par exemple, l'acide formique, l'acide acétique, l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou un de leurs mélanges. On peut effectuer l'acidification jusqu'à une réaction neutre, faiblement acide

ou également jusqu'à une réaction fortement acide.

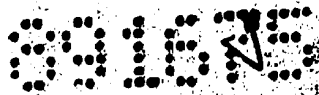
On effectue la réaction avec la cyanacétyl-hydrazine de formule (III) en ajoutant une quantité équivalente ou un léger excès de cyanacétyl-hydrazine au mélange réactionnel neutre ou acide éventuellement traité avec du charbon actif ou même avec une autre matière purificatrice. La réaction a déjà lieu d'une manière suffisamment rapide à la température ambiante, mais elle peut toutefois être effectuée à une température inférieure ou à une température supérieure, par exemple, à la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Le temps de la réaction dépend des composés de départ utilisés, du milieu réactionnel, du pH et de la température et il se situe entre quelques minutes et 24 heures. Au milieu réactionnel, on peut ajouter des matières auxiliaires appropriées et des solvants miscibles à l'eau afin d'obtenir le produit final sous forme de particules d'une granularité désirée.

L'exemple ci-après illustrera plus en détail une forme de réalisation de l'invention sans cependant limiter le cadre de cette dernière.

Exemple

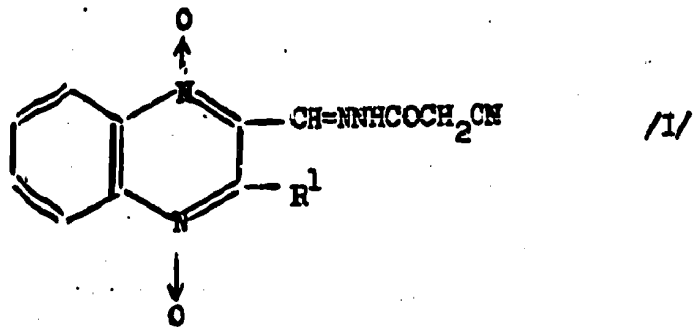
Tout en mélangeant, on chauffe, à 50°C, 23 g (0,17 mole) de benzofurazane-1-oxyde humide, 7 ml d'eau et 31 ml d'ammoniaque aqueuse concentrée, on ajoute 7,1 ml de méthylglyoxaldiméthyl-acétal puis, après une heure, on ajoute encore trois fois 7,1 ml de méthylglyoxaldiméthyl-acétal (au total : 28,4 ml) et on mélange encore pendant 11 heures à 50°C. On raccorde ensuite un condenseur descendant au récipient réactionnel et on introduit de la vapeur d'eau dans le mélange réactionnel jusqu'à ce qu'environ 200 ml de distillat passent en tête. On refroidit le résidu de cette distillation à la vapeur d'eau à la température ambiante, on ajoute 100 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis 1 g de



charbon actif ; on agite ensuite à la température ambiante pendant 30 minutes, puis on filtre et, tout en mélangeant, on ajoute, au mélange, une solution de 18 g de cyanacétylhydrazine dans 65 ml d'eau et on agite pendant 3 heures. On soutire le précipité séparé et on le lave avec de l'eau jusqu'à ce qu'il ait perdu son acidité. On purifie le produit par ébullition avec 400 ml d'éthanol, puis on le soutire et on le sèche. Rendement : 35 g de cyanacétylhydrazone pure de 2-formyl-quinoxaline-1,4-dioxyde, soit 76%, calculé sur le benzofurazane-1-oxyde intervenant dans la réaction. Après distillation à la vapeur d'eau, on obtient à nouveau 1 g de benzofurazane-1-oxyde à partir du distillat.

REVENDEICATIONS

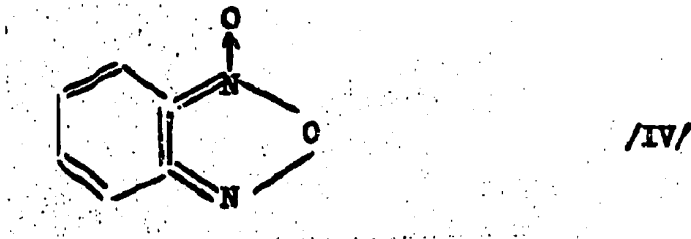
1. Procédé de préparation de cyanacétyl-hydrazones de 2-formyl-quinoxaline-1,4-dioxydes de formule générale I :



dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, par réaction d'un α -cétoaldéhyde de formule V :



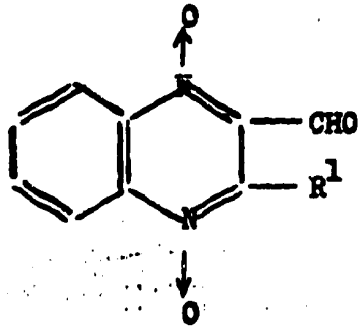
dans laquelle R^1 a la signification définie ci-dessus, ou par réaction de son dérivé à modification fonctionnelle tel qu'un acétal, avec du benzofurazane-1-oxyde de formule IV :



dans un solvant inerte ou dans un mélange de solvants inertes, en présence d'un catalyseur basique, pour procéder ensuite à une réaction avec la cyanacétyl-hydrazine de formule III :



caractérisé en ce qu'on effectue la réaction du benzofurazane-1-oxyde avec l' α -cétoaldéhyde dans l'eau, on élimine les impuretés et les composants non désirés du mélange réactionnel par distillation à la vapeur d'eau et, dans le récipient réactionnel, on ajoute un acide organique ou inorganique au 2-formyl-quinoxaline-1,4-dioxyde de formule générale II :



/II/

dans laquelle R^1 a la signification définie ci-dessus, ou à son dérivé à modification fonctionnelle, tandis que l'on isole la cyanacétyl-hydrazine et le produit final séparé.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, comme catalyseur basique, on utilise, de préférence, l'ammoniaque aqueuse.

3. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'on élimine l'o-nitroaniline, le benzofurazane-1-oxyde, l' α -cétoaldéhyde ou son dérivé à modification fonctionnelle tel qu'un acétal, de même que l'ammoniaque du mélange réactionnel par distillation à la vapeur d'eau avant l'acidification du mélange réactionnel et avant l'addition de la cyanacétyl-hydrazine.

4. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'on effectue l'acidification du mélange réactionnel au moyen d'un acide économiquement avantageux, de préférence, l'acide chlorhydrique, l'acide formique ou l'acide acétique.

Bruxelles, le 4 janvier 1982.

P. Pon. SPOFA spojené podniky pro zdravotnickou výrobu.