

348354

P.- 37.073

P.C. 4809 BLH(SDG)

Memoria descriptiva

16 DIC. 1957



para solicitar PATENTE DE INTRODUCCION por 10 años

a nombre de CHAS. PFIZER & CO., INC.

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en 235 East 42nd Street, Nueva York, N.Y.,
Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BASES DE
SCHIFF DERIVADAS DE 1,4 DIOXIDOS DE 2-FORMILQUINOXALI
NA" (Clase Internacional A61k 007d)

Chas. Pfizer & Co., Inc.
Case P.C. 4809B

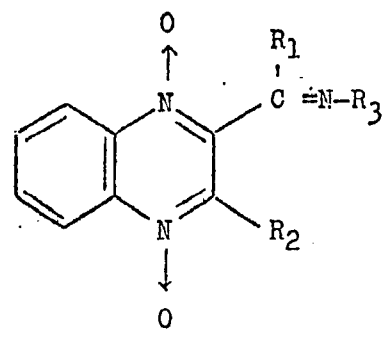
R 37073
SPAIN



348354

Esta invención se refiere a una serie novedosa de bases de Schiff que son efectivas como antisépticos del tracto urinario, contra infecciones sistémicas, promotores del desarrollo animal y como agentes para el control de enfermedades respiratorias crónicas en aves y mejora de la eficiencia alimenticia en animales. Más particularmente, se refiere a una serie de bases de Schiff derivadas de 1,4-dióxidos de 2-formilquinoxalina que son valiosos para el control del tracto urinario e infecciones sistémicas, enfermedades respiratorias crónicas en aves, sinusitis infecciosa en pavos y promoción del desarrollo de los animales.

Los compuestos novedosos de este invento tienen la fórmula general:

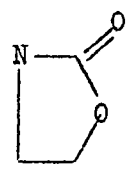


....I

en donde cada uno de los grupos R_1 y R_2 es individualmente hidrógeno o alquilo inferior; R_3 es

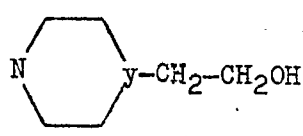
5

- NH-CO-NH₂
- NH-CS-NH₂
- NH-O(NH)-NH₂
- NHR₄



6

- NHCOOR₅
- NHCOR₆
- OR₇



10 en donde R_4 es alquilo inferior, fenilo, bencilo o hidroxialquilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono;

R_5 es alquilo inferior, hidroxialquilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, o halogenoalquilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono;

15

- R_6 es alquilo inferior o fenilo; y
- R_7 es hidrógeno o alquilo inferior

20

El término "alquilo inferior" según se utiliza en la presente, incluye los radicales de cadena ramificada, así como los radicales de cadena recta de aquellos grupos de alquilo inferior que tienen 3 ó más átomos de carbono.

El método muy conveniente para preparar los compuestos de la presente invención, desde el punto de vista de



disponibilidad de materiales, facilidad y simplicidad de
reacción, rendimiento y pureza del producto, es la conden-
sación del 1,4-dióxido de 2-alcanoílo inferior-quinoxalina
apropiado con el derivado amino apropiado, H_2N-R_3 , en don-
5 de R_3 es según se definió anterioremente.

El procedimiento comprende, en general, la reacción
del 1,4-dióxido de 2-alcanoílo inferior-quinoxalina y el
derivado amino de selección en un sistema solvente adecua-
do tal como ácido acético, éter y alcoholes inferiores,
10 especialmente alcoholes metílico y etílico a una temperatu-
ra comprendida entre aproximadamente la temperatura ambien-
te y la temperatura de reflujo del solvente. La adición
de una pequeña cantidad de un ácido tal como ácido clorhí-
drico o acético sirve frecuentemente para acelerar la reac-
15 ción y mejorar el rendimiento. Puede utilizarse el deri-
vado amino en la forma de una sal ácida de adición, v.gr.,
el clorhidrato, sulfato, acetato. En tal caso se utiliza
generalmente una solución acuosa del derivado de amina al
cual se añade la cantidad requerida de álcali, bicarbonato
20 o carbonato alcalino o un exceso de acetato alcalino. En
muchos casos, como por ejemplo, cuando se utiliza semicar-
bazida, se añade una solución acuosa concentrada del clorhi-
drato de semicarbazida a una solución alcohólica o de áci-
do acético del aldehído para dar la semicarbazona deseada.
25 Se añade acetato de potasio para completar la formación
del producto en todavía otra modificación, la sal del de-
rivado amínico, v.gr., clorhidrato de semicarbazida se
emplea en solución metanólica y se añade al aldehído para
producir el producto deseado.

30 La reacción puede ocurrir casi inmediatamente o pue-



de requerir períodos hasta de varios días dependiendo de los reactivos y condiciones de reacción. En la mayoría de los casos, sin embargo, la reacción se completa en menos de 4 horas.

5 Los productos son sustancias cristalinas amarillas la mayor parte de las cuales precipita a partir de la mezcla de reacción. Se recogen por medios adecuados y se secan.

10 Los 1,4-dióxidos de 2-alcanoilo inferior-quinoxalina de partida muchos de los cuales son compuestos nuevos, se preparan por métodos conocidos tales como oxidación con dióxido de selenio de los derivados alquílicos correspondientes; v.gr., se oxidan de etilo a formilo; etilo a acetilo; propilo a propionilo, y butilo a butirilo, de 15 conformidad con los procedimientos de Seyhan, Ber. 84, 477 (1951). El método comprende, en general, la oxidación del 1,4-dióxido de 2-alquilo inferior-quinoxalina en un solvente adecuado tal como ésteres de alquilo inferior de 20 ácido acético, especialmente acetato de etilo, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xilenos, a una temperatura de aproximadamente 50° C. al punto de ebullición del solvente. El dióxido de selenio y el 1,4-dióxido de alquilo inferior-quinoxalina se utilizan en cantidades aproximadamente iguales en peso. La oxidación se conduce 25 durante períodos de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas, después de lo cual se recupera el producto por medios adecuados. Los 1,4-dioxidos de 2-alquilo inferior-quinoxalina requeridos, se preparan por condensación del compuesto 1,2-dicarbonílico apropiado, o sus compuestos de adición de monoxima o bisulfito, con gama-fenilen-

30



diamina en un solvente adecuado. El agua, los alcoholes, el ácido acético y el dioxano sirven como solventes para la condensación, la cual se conduce a temperaturas de aproximadamente 0° C. al punto de ebullición del solvente.

5 Pueden prepararse algunos 1,4-dióxidos de 2,3-dialquilo inferior-quinoxalina, por ejemplo, 2,3-dimetil- y 2,3-dipropil- mediante reacción de una 2,3-dicloro-quinoxalina con el yoduro de alquilmagnesio deseado en una relación 1-2 molar (Ogg y otros, J. Am. Chem. Soc., 53, 1846
10 (1931)). Alternativamente, se prepara 2,3-dipropil-quinoxalina mediante la reacción de la sal dipotásica del compuesto 2,3-dimetílico correspondiente con yoduro de etilo (Ogg y otros, obra citada). Las quinoxalinas así
15 obtenidas se oxidan después por medio de perácidos tales como peróxido de hidrógeno en ácido acético glacial, ácido peracético, ácido m-cloroperbenzoico, ácido perfórmico, o ácido monoperftálico a los 1,4-dióxidos correspondientes.

En el caso de 1,4-dióxidos de 2,3-di-(alquilo inferior)quinoxalina en donde los grupos alquilo son diferentes, la oxidación con dióxido de selenio produce una mezcla de productos. Los productos de oxidación pueden separarse por métodos conocidos tales como cromatografía o
20 cristalización fraccionada. Un método alternativo que produce únicamente el 1,4-dióxido de 2-alcanoilo inferior-quinoxalina deseado, comprende una reacción de Grignard sobre la 2-formil-3-alquilo inferior-quinoxalina apropiada con R_1MgX ($X=Br, I$) para dar después de hidrólisis la
25 correspondiente 2-(alfa-hidroxi alquilo inferior)-3-alquilo inferior-quinoxalina. El compuesto así producido se
30 oxida por medio de un perácido tal como aquellos enumera-



dos anteriormente al correspondiente 1,4-dióxido de 2-(alfa-hidroxi alquilo inferior)-3-alquilo inferior-quinoxalina. La oxidación del grupo de alcohol secundario mediante óxido crómico, dicromato de potasio o permanganato de potasio producen el 1,4-dióxido de 2-alcanoílo inferior-3-alquilo inferior-quinoxalina deseado.

Un método adicional comprende la conversión de una 2-(alfa-bromo alquilo inferior)quinoxalina al derivado correspondiente de 2-alcanoílo inferior mediante reacción con sulfóxido de dimetilo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20° C. y aproximadamente 30° C. La mezcla de reacción se vierte después en agua, el derivado alcanoílo se extrae con cloroformo y se recupera a partir del mismo. La oxidación del producto con perácido produce el 1,4-dióxido de 2-alcanoílo inferior-quinoxalina deseado.

En todavía otro método se emplea un reacomodo del tipo de Boekalheide. Este método comprende conversión de una 2-alquilo inferior- ó 2,3-dialquilo inferior-quinoxalina al mono-N-óxido seguida por tratamiento del N-óxido con anhídrido acético para producir el correspondiente compuesto de 2-(alfa-acetoxi-alquilo inferior). La oxidación por medio de un perácido seguida por hidrólisis ácida da el 1,4-dióxido de 2-(alfa-hidroxi alquilo inferior)-quinoxalina deseado que se oxida después al derivado alfa-alcanoílo inferior según se describió anteriormente.

Los compuestos novedosos de esta invención exhiben actividad como antisépticos del trato urinario y contra infecciones sistémicas y no sistémicas en animales, incluyendo al hombre, contra una amplia variedad de micro-



organismos incluyendo bacterias gram-positivas y gram-negativas. Son especialmente valiosos contra infecciones gram-negativas tanto in vitro como in vivo. Su actividad sorprendente puede demostrarse mediante pruebas in vitro
5 contra varios organismos en un medio de infusión de cerebro-corazón mediante la técnica de dilución en serie doble.

La actividad in vivo de los compuestos de esta invención puede demostrarse por medio de dos procedimientos. El primer procedimiento es la prueba de excreción urinaria
10 que es una prueba aguda conducida sobre animales sanos. Esta prueba vincula dando a los animales de prueba una dosis masiva individual del compuesto de prueba. A continuación se recoge y se analiza para actividad antibacteriana por medio de un procedimiento in vitro, por ejemplo,
15 se mide que la inhibición del desarrollo de E. coli, P. vulgaris y P. aeruginosa. El otro procedimiento in vivo empleado es la prueba de infección del tracto urinario que es una prueba crónica conducida sobre animales enfermos. Aquí se hace una incisión quirúrgica en la vejiga del animal experimental y se inserta en la vejiga una dosis de un
20 organismo infeccioso más una píldora de zinc de aproximadamente 2 mm de diámetro. La píldora de zinc actúa como un foco de la infección y durante un período de 2 semanas, la infección en los animales de control se hace normalmente muy seria. Durante este período, sin embargo, el animal de prueba se deja que absorba ad libitum en un alimento que tiene incorporado en el mismo un compuesto de esta
25 invención a una concentración predeterminada, tal como 0,2 %. Al final de este período, los animales de control
30 y de prueba se sacrifican y se examinan el riñón y la



vejiga para determinar el grado de la infección. La orina de dichos animales se examina también para determinar el contenido de bacterias. Los compuestos de esta invención se encuentra que son sorprendentemente efectivos en la supresión de infecciones del riñón y la vejiga y en el control del contenido bacteriano de la orina.

También se ha visto, como se indica anteriormente, que son eficaces para combatir las infecciones sistémicas y no sistémicas en animales, como, por ejemplo, disentería vibriónica, enteritis y disentería en los cerdos.

Según se mencionó previamente estos compuestos novedosos son también efectivos en el control de enfermedades respiratorias crónicas de las aves, especialmente los pollos, y de sinusitis infecciosa en pavos. Los organismos causantes primarios responsables de estas infecciones respiratorias pertenecen al género Mycoplasma, especialmente M. gallisepticum, M. gallinarum, M. iners, M. synovaei y tipo N-PPLO. La condición del campo comunmente conocida como enfermedad de "bolsa de aire", airsaculitis o enfermedades respiratorias complicadas no se debe a la Mycoplasma sola, sino a infecciones secundarias concomitantes, especialmente a especies Proteus y Micrococcus coliformes. El término "enfermedades respiratorias crónicas" según se utiliza en esta solicitud incluye también enfermedades respiratorias crónicas complicadas y sinusitis infecciosa.

Debe notarse que estos compuestos valiosos son efectivos para el control, es decir, el tratamiento y prevención, v.gr., profilaxis, de las infecciones descritas en la presente. Para dichos propósitos son posibles muchas



formas de administración de los compuestos novedosos de esta invención incluyendo las rutas de administración oral o parenteral, el método de selección siendo dictado por el tipo y severidad de la infección. Estos compuestos

5 pueden administrarse individualmente, o, preferiblemente en combinación con un vehículo farmacéutico y, como tal, pueden darse en dosis individuales o múltiples. Más particularmente, puede administrarse en formas de dosis adecuadas para proveer una dosis unitaria de ingredientes
10 activos en una cantidad que se ajusta a la necesidades particulares del individuo. Cuando se van a utilizar dosis grandes de estos compuestos, se prefiere administrar dos o más dosis a varios intervalos de tiempo.

15 Cuando se utilizan para tales propósitos, estos compuestos novedosos pueden administrarse oral o parenteralmente, v.gr., por inyección subcutánea o intramuscular, a una dosis de aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg del peso del cuerpo. Para administración parental, se prefieren dosis de aproximadamente 10 mg/kg a
20 aproximadamente 100 mg/kg de peso del cuerpo. Los vehículos adecuados para inyección parenteral pueden ser acuosos tales como agua, salina isotónica, dextrosa isotónica, solución de Ringer, o no acuosas, tales como aceite grasos de origen vegetal (semilla de algodón, aceite de cadahue-
25 te (maní), maíz, ajonjolí), sulfóxido de dimetilo y otros vehículos no acuosos que no interfieran con la eficiencia terapéutica de la preparación y que no sean tóxicos en el volumen o proporción utilizado (glicerol, propilenglicol, sorbitol). Además, pueden hacerse ventajosamente composi-
30 ciones adecuadas para preparaciones extemporáneas de so-



luciones previamente de administración. Dichas composi-
ciones pueden incluir diluyentes líquidos, por ejemplo,
propilenglicol, carbonato de dietilo, glicerol, sorbitol,
etc.; agentes reguladores de pH y hialuronidasa, anestésicos
5 locales y sales inorgánicas para producir propiedades
farmacológicas deseables. Para administración oral, se
favorecen dosis de aproximadamente 1 mg/kg a aproximada-
mente 60 mg/kg de peso del cuerpo. Esto puede lograrse
por un número de métodos, incluyendo formulaciones de
10 dosis unitarias tales como cápsulas, tabletas, pastillas,
trociscos, píldoras, mezclas líquidas y soluciones. En el
caso de aves de corral y animales domésticos, otros méto-
dos incluyen mezclado con la alimentación, preparación de
los concentrados de alimentación y los suplementos. Ade-
15 más, las soluciones diluídas o suspensiones diluídas,
v.gr., una solución de 0,1 %, pueden ser suministradas para
propósitos de bebida.

Además, estos compuestos pueden combinarse con ali-
mentos y con varios vehículos farmacéuticamente acepta-
20 bles, inertes, en la forma de cápsulas, tabletas, pasti-
llas, trociscos, mezclas secas, suspensiones, soluciones,
elixires, y soluciones o suspensiones parenterales. Los
vehículos incluyen diluyentes sólidos, vehículos acuosos,
solventes orgánicos no tóxicos y similares. En general,
25 los compuestos de esta invención están presentes en varias
formas de dosis a niveles de concentración que varían
aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90 % en peso de la
composición total.

Para propósitos de administración oral, pueden em-
30 plearse tabletas conteniendo varios excipientes tales como



ácido cítrico, sacarosa, almidón y lactosa, junto con va-
rios desintegrantes tales como ácido algínico y ciertos
silicatos complejos junto con agentes aglutinantes tales
como polivinilpirrolidona, gelatina y acacia. Además, los
5 agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, meta-
fosfato de sodio y talco, son a menudo muy útiles para
propósitos de tableteado. Pueden emplearse también compo-
siciones sólidas de un tipo similar, como llenadores de
cápsulas de gelatina de vaina elástica y blanda y vaina
10 dura. Los materiales preferidos en relación con esto po-
drían incluir también polietilenglicol y glicerinas que
no sólo podrían usar en este tipo particular de dosis de
forma farmacéutica como diluyentes, sino también como agen-
tes plastificantes que sirven para proteger la cápsula
15 contra cualquier fuga que podría ocurrir posiblemente
debido a la desnaturalización de la proteína de la gelati-
na. Cuando se desean suspensiones y elixires acuosos pa-
ra administración oral, los compuestos de esta invención
pueden combinarse con varios agentes edulcorantes y sazo-
20 nadores, materia colorante o colorantes, y si así se de-
sea, agentes emulsificantes y de suspensión junto con di-
luyentes tales como agua, alcohol etílico, propilenglicol,
glicerina y varias combinaciones de los mismos. Para el
control de la enfermedad respiratoria crónica es conve-
25 niente proveer el ingrediente activo mezclado con un ali-
mento nutritivamente balanceado o un concentrado alimen-
ticio nutritivamente balanceado.

Las soluciones o suspensiones de estos compuestos
valiosos en agua destilada estéril, libre de pirógeno, que
30 contienen un conservador tal como butilparaben, clorobu-



tanol, fenol y similar, pueden utilizarse para administración parenteral por la ruta subcutánea, intramuscular o intravenosa de inyección.

Además, la adición de un bajo nivel de una o más de las bases de Schiff descritas en la presente a la dieta de los animales, tanto rumiantes como no rumiantes, de tal manera que estos animales reciban el producto durante un período extendido, a un nivel de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso del cuerpo, por día, especialmente sobre una mayor porción de su período de crecimiento activo, da como resultado una aceleración de la velocidad de desarrollo y una eficiencia de alimentación mejorada. Se incluyen en estas dos clases de animales las aves de corral (pollos, patos, pavos), reses, ovejas, perros, gatos, cerdos, ratas, ratones, caballos, cabras, mulas, conejos, visón, etc. Los efectos benéficos y la velocidad de desarrollo y la eficiencia de alimentación son mucho mayores que los que se obtienen normalmente con dietas nutritivas completas que contienen todos los elementos nutritivos, vitaminas, minerales y otros factores que se sabe son requeridos para el desarrollo saludable máximo de estos animales. Los animales logran así más rápidamente y con menos alimentación el tamaño para su venta.

Las composiciones de alimentación descritas en la presente, se ha encontrado que son particularmente valiosas y notables en el caso de animales tales como aves de corral, ratas, perros, cerdos, corderos, reses y similares. En algunos casos, el grado de respuesta puede variar con respecto al sexo de los animales. Por supuesto, los



productos pueden administrarse en un componente de la alimentación, o pueden mezclarse uniformemente a través de un alimento mezclado. Alternativamente, según se indicó anteriormente, pueden administrarse en una cantidad equivalente a través de la ración de agua del animal. Debe notarse que puede ser útil una variedad de componentes alimenticios en los alimentos nutritivamente balanceados.

Las nuevas composiciones alimenticias resultantes tienen efectos notables sobre la velocidad de crecimiento y la eficiencia de alimentación. La eficiencia de alimentación, un factor económico extremadamente importante en animales en crecimiento, puede definirse como el número de kilogramos de alimento que se requiere para producir un kilogramo de ganancia en el peso. Los suplementos alimenticios novedosos de esta invención permiten el empleo de dietas de mayor energía, de mayor proteína para obtener relaciones mejoradas de alimentación/ganancia y el empleo de materiales alimenticios que actualmente no son utilizados eficientemente. Dicho simplemente, las composiciones de esta invención, cuando se suministran a animales, son convertidas más eficientemente a peso del cuerpo del animal que las composiciones del arte anterior. Cualquier composición de alimento animal puede prepararse a manera de comprender el balance nutritivo usual de energía, proteínas, minerales, y vitaminas, junto con uno o más de los di-N-óxidos de quinoxalina descritos anteriormente. Algunos de los varios componentes son comúnmente granos tales como granos molidos, y granos sub-producción; las sustancias proteínicas animales, tales como la carne, y los sub-productos del pescado, mezclas de vitaminas, v.gr., mezclas



de vitamina A y D, suplementos de riboflavina y otros complejos de vitamina B; y harina de hueso, piedra caliza, y otros compuestos inorgánicos para proveer minerales.

5 Las proporciones relativas de los di-N-óxidos de quinoxalina en alimentos y en concentrados alimenticios, pueden variar en cierto modo, dependiendo del compuesto, la alimentación con la cual se emplean y el animal que los consume. Estas sustancias se combinan ventajosamente en proporciones relativas con vehículos comestibles, 10 adecuadas para proveer concentrados que pueden mezclarse fácilmente con alimentos nutritivamente balanceados, normales, o que pueden utilizarse por sí mismos como un auxiliar para los alimentos normales.

15 Las premezclas secas que contienen estos compuestos se preparan a manera de contener de 0,1 a aproximadamente 10 % del ingrediente activo mezclado con sal (cloruro de sodio) y otros minerales que se desea incorporar en la ración del ave de corral. Esto puede suministrarse sobre una base ad libitum, ajustando la proporción del ingredien- 20 te activo en la mezcla al consumo diario promedio por ave, de modo de proveer la dosis diaria apropiada según se especificó anteriormente. Si se emplean suplementos alimenticios preparados, el material puede administrarse en mezcla con el alimento. De nuevo, se emplea la escala de 25 concentración de aproximadamente 0,10 a 10 % de la droga en el alimento. Sin embargo, pueden emplearse satisfactoriamente proporciones superiores, dependiendo del sabor del producto para el ave. Esto puede determinarse fácilmente por experimentación simple. Es a menudo conveniente 30 mezclar la dosis diaria con sólo una porción del suminis-



tro diario promedio para asegurar consumo completo de la dosis. El resto del suplemento alimenticio diario puede suministrarse después del consumo de la porción medicada de la manera usual. Estos métodos son particularmente
5 útiles para tratamiento profiláctico, pero pueden emplearse composiciones similares para uso terapéutico. Son a menudo útiles concentraciones de droga en el alimento o mezcla mineral hasta de 0,1 a 10 %, dependiendo de nuevo del sabor del material.

10 En la preparación de concentrados, puede emplearse una amplia variedad de vehículos que contienen las drogas mencionadas anteriormente. Los vehículos adecuados incluyen los siguientes: harina de aceite de frijol soya, harina de glúten de maíz, harina de aceite de semilla de
15 algodón, harina de semilla de girasol, harina de aceite de linaza, harina de maíz, piedra caliza y harina de carozo de maíz. El vehículo facilita la distribución uniforme de los materiales activos en el alimento terminado con el cual se mezcla el concentrado. Esto es especialmente
20 mente importante debido a que se requiere sólo una pequeña proporción de estos materiales potentes. El concentrado puede ser recubierto en su superficie, si se desea, con varios materiales proteínicos o ceras comestibles, tales como zeína, gelatina, cera microcristalina y simi-
25 res, para proveer una película protectora que sella los ingredientes activos. Se apreciará que las proporciones de la preparación de droga en tales concentrados son capaces de variar ampliamente, ya que la cantidad de materiales activos en el alimento terminado puede ajustarse mez-
30 clando la proporción apropiada de concentrado con el ali-



mento para obtener el grado deseado de suplementación. En la preparación de concentrados de alta potencia, es decir, premezclas, adecuadas para mezclado para los fabricantes de alimentos para producir alimentos terminados o concen-
5 trados de baja potencia, el contenido de la droga puede variar de aproximadamente 0,1 g a 50 g por cada 0,545 kg de concentrado. Un concentrado particularmente útil es provisto mezclando 2 g. de droga con 0,453 kg de piedra caliza ó 0,454 kg de piedra caliza-harina de aceite de
10 frijol de soya (1:1). Pueden agregarse otros suplementos de dieta, tales como vitaminas, minerales, etc., a los concentrados en las circunstancias apropiadas.

Los concentrados de alta potencia pueden mezclarse por parte del fabricante de alimento con vehículos pro-
15 teínicos, tales como harina de aceite de frijol soya, para producir suplementos concentrados que son adecuados para alimentación directa a los animales. En tales casos, se deja que los animales consuman la dieta usual de maíz, cebada y otros granos fibrosos y similares. La proporción
20 de la droga en estos suplementos puede variar de aproximadamente 0,1 a 10 g por cada 0,454 kg de suplemento.

Los concentrados descritos pueden añadirse también a alimentos animales para producir un alimento nutritiva-
mente balanceado, terminado, de aproximadamente 5 a aproxima-
25 madamente 150 g del di-N-óxido de quinoxalina por tonelada de alimento terminado. En el caso de los rumiantes, el alimento terminado debe contener proteína, grasa, fibra, carbohidrato, vitaminas y minerales, cada uno en una cantidad suficiente para satisfacer los requerimientos nutri-
30 tivos del animal al cual se destina el alimento. La mayor



parte de estas substancias está presente en materiales alimenticios naturalmente existentes, tales como heno o harina de alfalfa, maíz triturado, avena entera, harina de aceite de frijol soya, ensilage de maíz, carozos de maíz molido, aceite de trigo, y melazas secadas. La harina de hueso, piedra caliza, sal yodada y óligo-minerales se añaden frecuentemente para suministrar los minerales necesarios, y urea para proveer nitrógeno adicional.

Según lo saben bien aquellos expertos en el arte, los tipos de dietas son extremadamente variables, dependiendo del propósito, el tipo de operación de alimentación, de especie, etc. Morrison da dietas específicas para varios propósitos en el Apéndice de "Feeds and Feeding", the Morrison Publishing Company, Clinton, Iowa, 1959.

En el caso de animales no rumiantes, tales como cerdos, un alimento adecuado puede contener de aproximadamente 50 a 80 % de los granos, de 3 a 10 % de proteína animal, de 5 a 30 % de proteína vegetal, de 2 a 4 % de minerales, junto con fuentes vitamínicas suplementarias.

Además, muchos de los compuestos descritos en la presente tienen actividad inesperadamente significativa in vivo contra una variedad de virus pequeños y medios, tales como los mixovirus y especialmente contra la influenza PRS y BGL. Por supuesto, debe tenerse cuidado cuando se utilizan estos compuestos para este propósito. Las dosis y regímenes terapéuticos proporcionarlos con el índice terapéutico de estos compuestos, pueden ser administrados sin efecto adverso substancial.



Además, muchos de estos compuestos son agentes antielmínticos altamente activos por las rutas oral y parenteral de administración, se comparan con el sulfato de piperazina en su actividad^y/regimen de dosis. En todas estas varias formulaciones, los agentes activos pueden ser uno o una pluralidad de los compuestos de esta invención. Estos compuestos pueden también emplearse ventajosamente en combinación con otros compuestos farmacéuticamente aceptables, tales como los antibióticos del tipo de tetraciclina, carbomicina, neomicina, bacitracina, tilosina, sulfomebazina y antibióticos del tipo de penicilina. De esta manera, es posible obtener mezclas que combatirán la enfermedad y producirán un bienestar general en el paciente.

Los valores DP₅₀ (la dosis que dejará un 50 % de sobrevivientes de los animales de prueba) de compuestos representativos que están dentro del alcance de esta invención, contra la infección sistémica gram-negativa en ratones, y la dosis efectiva mínima necesaria para curar una infección del tracto urinario con Proteus (ITU) en ratas, se tabulan en seguida y se comparan con la Furadantina.

1. N- $\sqrt{3}$ -(2-oxazolidonil)-oxima $\sqrt{}$ de $\sqrt{1,4}$ -dióxido de 2-formil-3-metilquinoxalina $\sqrt{}$.
2. Semitiocarbazona de 1,4-dióxido de 2-formil-3-metilquinoxalina.
3. Carbometoxihidrazona de 1,4-dióxido de 2-formil-3-metoxilquinoxalina.
4. Oxima de 1,4-dióxido de 2-formil-3-metilquinoxalina.
5. Acetilhidrazona de 1,4-dióxido de 2-formil-3-metilquinoxalina.



- 6. N-metilhidrazona de 1,4-dióxido de 2-formil-3-metilquinoxalina.
- 7. Semicarbazona de 1,4-dióxido de 2-formilquinoxalina.
- 8. Oxima de 1,4-dióxido de 2-formilquinoxalina.
- 5 9. N- $\sqrt{3}$ -(2-oxazolidonil)oxima de $\sqrt{1,4}$ -dióxido de 2-formilquinoxalina $\sqrt{7}$.
- 10 10. Carboetoxihidrazona de 1,4-dióxido de 2-formil-3-metilquinoxalina.
- 11. Carboetoxihidrazona de 1,4-dióxido de 2-formilquinoxalina.
- 12. N-(5-nitro-2-furfuriliden)-l-aminohidantoína (furdantina).

Compuesto	DP50 (mg./kg.) Pasteurella		Dosis Efectiva Mínima (mg./kg.)
	Oral	SQ*	IPU**
1	28	16	25
15 2	400	55	12,5
3	8,3	9,4	25
4	21	24	6,25
5	42	44	25
6	85	50	25
20 7	23	35	1,56-3,12
8	60	100	>25
9	13	13	1,56
10	35	35	12,5
11	110	150	<12,5
25 12	-	-	25-50

* SQ = inyección subcutánea

** El organismo infectante es Proteus 59.

Los ejemplos siguiente serán únicamente para propósito de ilustración y no se deben considerar como limita-



ciones de esta invención, muchas variaciones de las cuales son posibles sin apartarse del espíritu o alcance de la misma.

EJEMPLO I

5 Carbometoxihidrazona de 1,4-dióxido de 2-formilquinoxalina

Se añade una solución de 48 g. de carbazato de metilo en 250 ml. de metanol, todos de una sola vez, a temperatura ambiente, a una solución bien agitada de 100 g. de 1,4-dióxido de 2-formilquinoxalina en 2,5 litros de metanol. Se añaden dos gotas de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita durante 3 horas y después se filtra para separar el producto amarillo cristalino. Los cristales se lavan con metanol y después se secan al aire; punto de fusión 234,5-236° C. (descomposición).

15 Rendimiento = 121,8 g.

El producto se purifica por reflujo en cloroformo durante 2 horas, seguido por filtración y secada al aire; p.f. 239,5-240° C. (descomposición).

Análisis:

20 Calculado para $C_{11}H_{10}O_4N_4$: C, 50,38; H, 3,84; N, 21,37 %

Encontrado: C, 50,36; H, 3,91; N, 21,17 %

El espectro de absorción ultravioleta (agua) exhibe máximos en 236, 251, 303, 366 y 373 milimicras con coeficientes de extinción de 11.000, 10.900, 36.400, 16.100 y 16.200, respectivamente. El espectro infrarrojo muestra la absorción característica de éster en 5,67 micras.

EJEMPLO II

Semicarbazona de 1,4-dióxido de 2-formil-3-metilquinoxalina

A una solución de 100 g. de 1,4-dióxido de 2-formil-3-metilquinoxalina en 3 litros de metanol, se le añade una



16-E

una solución caliente (40-50° C.) de 55 g. de clorhidrato de semicarbazida en 3 litros de metanol. La mezcla se agita durante 3 horas, al final de cuyo tiempo se separa el producto amarillo cristalino por filtración, se lava con metanol caliente y se seca al aire; punto de fusión 240-241° C. (descomposición). Rendimiento, 70 g.

Análisis:

Calculado para $C_{11}H_{11}O_3N_5$: C, 50,75; H, 4,24, N, 26,81 %

Encontrado: C, 50,59; H, 4,28; N, 26,50 %

10

EJEMPLO III

Se preparan las siguientes bases Schiff mediante los procedimientos de los ejemplos anteriores. En seguida se tabulan datos pertinentes sobre los productos.

CUADRO I - Análisis

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	Calcu- lado	Encon- trado	%C	Calcu- lado	Encon- trado	%H	Calcu- lado	Encon- trado	%N	P. F. (° C.)	J. V. (mu) λ_{max} ξ	I. R. (micra)
H	CH ₃	-NHCOOCH ₃	52,17	52,42	4,38	4,31	20,28	20,56	245-7	241	10.750*	5,70		
									(desc.)	243	32.000			
H	CH ₃	-NHCOOCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	52,49	52,39	5,04	4,87	17,49	17,66	214-5	240	15.850	5,80		
									(desc.)	302	29.000			
H	CH ₃	-OH	54,79	54,34	4,14	4,25	19,17	19,07	213-4	375	10.600			
									(desc.)	283	29.200			
H	CH ₃	-NH-COOCH ₃	55,38	55,41	4,65	4,62	21,53	21,56	240-2	241	19.500*	5,97		
									(desc.)	295	29.300			
										364	15.500			



CUADRO I - Análisis (continuación)

R1	R2	R3	Calcu- lado	Encon- trado	%C	Calcu- lado	Encon- trado	%H	Calcu- lado	Encon- trado	%N	P. F. (° C.)	U. V. (mu) λ _{MEX.} ξ	I. R. (micra)
H	CH ₃	-NHCH ₃	56.69	56.77	5.21	5.50	24.13	24.09	174.5-	5,5	236	16.100		
									(desc.)		337	27.200		
H	H	-NICOCH ₃	53.66	53.68	4.09	4.02	22.76	22.75	252-3		386	14.700		
									(desc.)		253	11.200		
											305	38.800		
H	H	-CH	52.68	52.78	3.44	3.46	20.48	20.31	236-8.~		373	17.500		
									(desc.)		246	17.600		
											293	31.100		
H	H	3-(2-oxazolidonil)	52.55	52.88	3.68	3.85	20.43	20.90	23-5		376	11.300		
									(desc.)		240	14.300		5,71
											310	39.000		
											380	13.200		



CUADRO I - Análisis (continuación)

R ₁	R ₂	R ₃	Calculado	Encontrado	Calculado	Encontrado	Calculado	Encontrado	P. F. (° C.)	U. V. λ _{max}	I. R. (micra)	
H	H	H	%C	%H	%N	%C	%H	%N	(desc.)	ε		
H	H	-NH-COOCH(CH ₃)CH ₂ OH	50,58	4,61	4,65	18,29	18,18	24,9-50	(desc.)	244	13.800	5,81
H	CH ₃	-NHCOOC ₂ H ₅	53,79	4,86	4,67	19,30	19,35	236-7	(desc.)	379	13.800	5,74
H	H	-NHCOOC ₂ H ₅	52,17	4,38	4,28	20,28	20,35	245-6	(desc.)	292	40.000	
										364	15.000	
										254	13.200*	5,70
										305	37.400	
										370	18.700	

* Los datos de U.V. que se obtienen en agua como solvente; los datos restantes se determinan en solución metanólica.

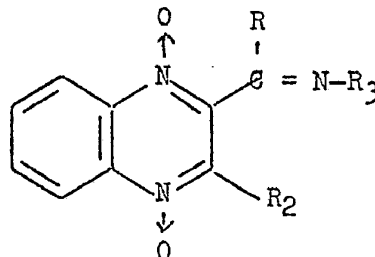




EJEMPLO IV

De conformidad con los procedimientos de los Ejemplos I y II, se preparan productos que tienen la fórmula mostrada.

5



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
10	CH ₃	H	NHCOOCH ₃	i-C ₃ H ₇	H	OH
	H	H	NHCOOC ₄ H ₉	H	n-C ₃ H ₇	OH
	H	H	NHCOOC ₆ H ₁₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OH
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	NHCOOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃
	n-C ₄ H ₉	H	NHCOOCH ₃	H	H	C ₄ H ₉
15	C ₆ H ₁₃	CH ₃	NHCOOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₁₃
	CH ₃	n-C ₄ H ₉	NHCOOCH ₃	CH ₃	CH ₃	NHCONH ₂
	H	C ₂ H ₅	NHCOO-t-C ₄ H ₉	n-C ₆ H ₁₃	H	NHCONH ₂
	H	n-C ₆ H ₁₃	NHCOOCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	NHCONH ₂
	CH ₃	H	NHCH ₃	H	n-C ₄ H ₉	NHCONH ₂
20	i-C ₃ H ₇	H	NHCH ₃	CH ₃	CH ₃	NHCSNH ₂
	H	CH ₃	NHC ₆ H ₅	n-C ₆ H ₁₃	H	NHCSNH ₂
	H	CH ₃	NHC ₇ H ₇	CH ₃	CH ₃	NHC(NH)NH ₂
	H	H	NHCH ₂ CH ₂ OH	n-C ₄ H ₉	H	NHC(NH)NH ₂
	n-C ₅ H ₁₁	H	NH-i-C ₃ H	CH ₃	CH ₃	3-(2-oxazolidonilo)
25	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃	NHCH	n-C H	H	3-(2-oxazolidonilo)
	H	H	NHC ₆ H ₁₃	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃	3-(2-oxazolidonilo)
	H	H	NH(CH ₂) ₄ OH	CH ₃	C ₂ H ₅	NHCOOCH ₃



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	CH ₃	H	OH	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	NHCOOCH ₃
	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	OH
	CH ₃	H	OC ₄ H ₉	C ₂ H ₇	n-C ₃ H ₇	OH
5	H	CH ₃	OCH ₃			
	i-C ₃ H ₇	H	OCH ₃			
	H	n-C ₃ H ₇	C-i-C ₃ H ₇			
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅			
10	CH ₃	CH ₃	NHCOOCH ₂ CH ₂ OH			
	C ₄ H ₉	H	NHCOO(CH ₂) ₃ OH			
	CH ₃	H	1- $\overline{4}$ -(beta-hidroxietyl)piperazina $\overline{7}$			
	CH ₃	CH ₃	1- $\overline{4}$ -(beta-hidroxietyl)piperazina $\overline{7}$			
	H	H	1- $\overline{4}$ -(beta-hidroxietyl)piperazina $\overline{7}$			
15	C ₄ H ₉	H	1- $\overline{4}$ -(beta-hidroxietyl)piperazina $\overline{7}$			
	H	C ₆ H ₁₃	1- $\overline{4}$ -(beta-hidroxietyl)piperazina $\overline{7}$			

EJEMPLO V

Preparación de 1,4-dióxidos de 2-alcanoílo inferior quinoxalina

Método A. Oxidación de Grupos Alquilo a Grupos Alcanoílo por Medio de Dióxido de Selenio

20

Se disuelven 20 g. de 1,4-dióxido de 2,3-dimetilquinoxalina en 250 ml. de acetato de etilo, se añaden 15 g. de dióxido de selenio, y la mezcla se pone en reflujo y se agita durante 90 minutos. El acetato de etilo se separa por destilación al vacío, y el residuo se tritura con

25 cloruro de metileno. La concentración de la solución en cloruro de metileno produce aproximadamente 15 g. de 1,4-dióxido de 2-formil-3-metilquinoxalina. La recristalización en acetato de etilo/cloruro de metileno en mezcla,



produce el producto puro; p. f. 186-187° C. (descomposición).

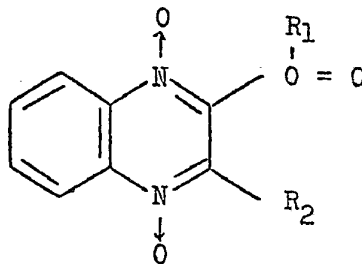
Análisis:

Calculado para $C_{10}H_8O_3N_2$: C, 58,82; H, 3,95; N, 13,72

5 Se encontró: C, 58,77; H, 3,93; N, 13,78

De manera similar, se producen los 1,4-dióxidos de 2-alkanoilo inferior, siguiente a partir de los apropiados 1,4-dióxidos de 2-alkilo inferior quinoxalina.

10



15

20

25

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
CH ₃	H
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
n-C ₄ H ₉	H
n-C ₆ H ₁₃	CH ₃
CH ₃	n-C ₄ H ₉
H	C ₂ H ₅
H	C ₆ H ₁₃
i-C ₃ H ₇	H
n-C ₅ H ₁₁	H
CH ₃	n-C ₆ H ₁₃
H	n-C ₃ H ₇
CH ₃	CH ₃
n-C ₆ H ₁₃	H
H	n-C ₄ H ₉



Método B. Oxidación de 1,4-dióxidos de 2-(alfa-hidroxi-
alquilo inferior)-quinoxalina

Se mezcla una solución de 8,7 g. de 2-(alfa-hi-
droxietyl)-3-etilquinoxalina en 500 ml. de benceno, con
5 una solución de 4 g. de trióxido de cromo en 100 ml. de
agua. La mezcla se agita vigorosamente durante dos horas,
la capa bencénica se separa, se lava dos veces con agua y
se seca con sulfato de sodio anhidro. La separación del
solvente al vacío, provee el derivado alcanólico crudo que
10 se convierte después al 1,4-dióxido por oxidación con
ácido m-cloroperbenzoico según se describió en el Ejemplo
V, Método A.

Los productos restantes del Ejemplo V se con-
vierten similarmente a sus respectivos 1,4-dióxidos de 2-
15 alcanóilo inferior.

Método C. 1,4-dióxidos de 2-(alfa-bromo alquilo infe-
rior)quinoxalina

Se disuelven 100 g. de 2-(alfa-bromoetil)quinoxala-
lina en 200 ml. de sulfóxido de dimetilo seco, y se dejan
20 reposar a temperatura ambiente durante 48 horas. La mez-
cla se vierte después en un exceso de agua y el producto
se extrae de la misma con el cloroformo. El extracto
clorofórmico se vuelve a lavar con agua, se seca con sul-
fato de sodio anhidro y se evapora al vacío para dar 2-
25 acetilquinoxalina.

La oxidación del producto con ácido m-cloroperben-
zoico según se describió en el Ejemplo V, Método A, da
1,4-dióxido de 2-acetilquinoxalina.

La 2-(alfa-bromoetil)quinoxalina se prepara aña-
30 diendo una solución de 15,8 g. de 2-etilquinoxalina en



100 ml. de ácido acético, una solución de 16 g. de bromo en ácido acético, gota a gota, a temperatura ambiente, durante 6 horas. La mezcla de reacción se vierte después en un exceso de agua y el producto se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico se vuelve a lavar con agua, se seca (Na_2SO_4) y se evapora al vacío para dar un compuesto bromado.

De manera similar, se preparan los siguientes 1,4-dióxidos de 2-alcanoílo inferior quinoxalina a partir de la 2-alquilo inferior quinoxalina apropiada:

- 1,4-dióxido de 2-propionilquinoxalina,
- 1,4-dióxido de 2-butirilquinoxalina,
- 1,4-dióxido de 2-valerilquinoxalina,
- 1,4-dióxido de 2-capropilquinoxalina.

EJEMPLO VI

15 1,4-dióxidos de 2-(alfa-hidroxi-alquilo inferior)-quinoxalina

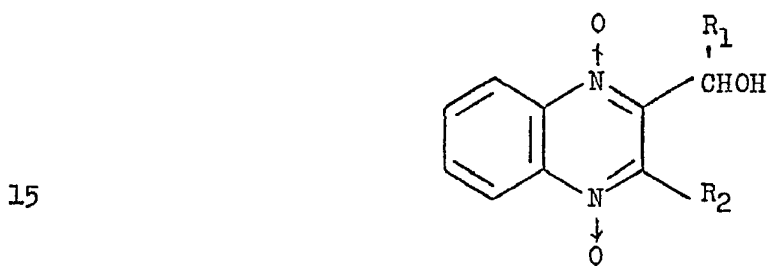
Método A. Se tratan 0,5 moles de 2-formil-3-(alquilo inferior)-quinoxalina (un producto obtenido a partir de la oxidación de 2-metil-3-alquilo inferior-quinoxalina con dióxido de selenio), en éter dietílico, con una solución de 1 mol de bromuro de alquilo inferior-magnesio en éter dietílico. Después de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se trata con una solución saturada de cloruro de amonio. El producto, 2-(alfa-hidroxi-alquilo inferior)-3-(alquilo inferior)-quinoxalina, aislado por separación del solvente, se cristaliza en cloroformo/hexano.

Se tratan 0,25 moles de 2-(alfa-hidroxi-alquilo inferior)-3-(alquilo inferior)-quinoxalina en cloroformo, con



0,5 moles de ácido m-cloroperbenzónico, y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 3 días. El ácido m-clorobenzoico precipitado se filtra y la solución clorofórmica se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio. El producto, di-1,3-dióxido de 2-(alfa-hidroxi-
 5 alquilo inferior)-3-alquilo inferior-quinoxalina, obtenido por separación del cloroformo, se cristaliza en acetona.

Por medio de este procedimiento, se preparan los siguientes compuestos que tienen la fórmula mostrada, a partir de los reactivos apropiados.
 10



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃
20	n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃
	n-C ₆ H ₁₃	CH ₃	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉
	CH ₃	n-C ₄ H ₉		

Método B. Se trata una mol de 2,3-dialquilo inferior-quinoxalina en cloroformo, con 1 mol de ácido m-cloroperbenzoico durante 3 días a temperatura ambiente. El ácido m-clorobenzoico precipitado se filtra y la solución clorofórmica se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio. La solución clorofórmica se seca (Na₂SO₄) y se concentra bajo vacío. El producto, mono-N-óxido de 2,3-dialquilo inferior-quinoxalina, cristaliza en cloroformo/
 30 nexano.

Se ponen a reflujo 0,5 moles de mono-N-óxido de 2,3-dialquilo inferior-quinoxalina en un exceso de anhídrido acético, durante 30 minutos, y después se separa el anhídrido acético al vacío. El residuo sólido se purifica por recristalización en éter/hexano para dar 2-(alfa-acetoxialquilo inferior)-3-alquilo inferior-quinoxalina pura,

Se tratan 0,25 moles de 2-(alfa-acetoxialquilo inferior)-3-alquilo inferior-quinoxalina en cloroformo, con 0,5 moles de ácido m-cloroperbenzoico según se describió en la preparación B para dar 1,4-dióxido de 2-(alfa-acetoxialquilo inferior)-3-alquilo inferior-quinoxalina como cristales amarillos a partir de cloroformo/hexano.

Se dejan reposar 0,2 moles de 1,4-dióxido de 2-(alfa-acetoxialquilo inferior)-3-alquilo inferior-quinoxalina en una mezcla de 3 litros de metanol y 500 ml. de H₂SO₄ al 20 % durante 8 días. El producto, 1,4-dióxido de 2-(alfa-hidroxi-alquilo inferior)-3-alquilo inferior-quinoxalina, que se deposita como agujas amarillas, se separa y se purifica por recristalización en cloroformo/hexano.

Los compuestos siguientes, que tienen la fórmula anterior, se preparan de tal modo.

	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
	CH ₃	C ₂ H ₅
	n-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉
25.	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇

EJEMPLO VII

Carbo-(beta-cloroetoxi)-hidrazona de 1,4-dióxido de 2-formilquinoxalina

Una mol de 2-formilquinoxalina obtenida mediante la oxidación de 2-metilquinoxalina por medio de dióxido de



selenio mediante un método similar a aquel descrito anteriormente, para la preparación de 1,4-dióxido de 2-formilquinoxalina, en metanol (2 litros), se trata con un mol de carbazato de beta-hidroxietilo y 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita durante la noche, el metanol se separa bajo vacío para dar el producto, carbo-(beta-hidroxietoxi)-hidrazona de 2-formilquinoxalina, como un residuo sólido.

La carbo-(beta-hidroxietoxi)-hidrazona así producida (0,5 moles) y el cloruro de tionilo (recientemente destilado) (0,6 moles) en un litro de tetrahidrofurano, se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El producto, carbo-(beta-cloroetoxi)-hidrazona de 2-formilquinoxalina, se obtiene vertiendo la mezcla de reacción total en un exceso de agua y extrayendo el producto con cloroformo. La solución clorofórmica se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora a sequedad al vacío. El producto se convierte el compuesto de 1,4-dióxido del título por oxidación en cloroformo, con dos equivalentes molares de ácido m-clorobenzoico utilizando el método descrito anteriormente en el Ejemplo VI.

EJEMPLO VIII

Carbo-(beta-cloroetoxi)-hidrazona de 1,4 dióxido de 2-formilquinoxalina

Se agitan a temperatura ambiente durante 90 horas, 0,1 moles de carbo-(beta-hidroxietoxi)-hidrazona de 1,4-dióxido de 2-formilquinoxalina (preparado como en el Ejemplo IV), en un litro de tetrahidrofurano, 0,15 moles de cloruro de tionilo. El producto, carbo-(beta-cloroetoxi)-



hidrazona de 1,4-dioxido de 2-formilquinoxalina se obtiene vertiendo la mezcla de reacción en 3 litros de agua y extrayendo con cloroformo. La solución clorofórmica se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio, se
 5 seca, (Na_2SO_4) y el solvente se separa bajo presión reducida para dar el producto sólido.

De manera similar, se preparan los compuestos siguientes a partir de las carbo-(hidroxialcoxi inferior)-hidrazonas del 1,4-dióxido de 2-formilquinoxalina apropiadas del Ejemplo IV.
 10

- carbo-(beta-cloroetoxi)-hidrazona de 1,4 dióxido de 2-acetil-3-metilquinoxalina
- carbo-(gama-cloropropoxi)-hidrazona de 1,4-dióxido de 2-valerilquinoxalina
- 15 carbo-(beta-cloroetoxi)-hidrazona de 1,4-dióxido de 2-valeril-3-n-butilquinoxalina

EJEMPLO IX

La substitución del cloruro de tionilo por bromuro de tionilo en el procedimiento del Ejemplo IX, produce los correspondientes compuestos bromados.

EJEMPLO X

20 El cuadro siguiente se resume la eficacia de varios di-N-óxidos de quinoxalina descritos en la presente, para mejorar pollos asaderos y pavo en su eficiencia. La suplementación de las relaciones con dichos compuestos a varios niveles produce ganancias económicamente significativas en el desarrollo y la eficiencia de alimentación.
 25

Las aves experimentales y los tratamientos dietéticos se asignan a corrales de conformidad con los diseños de bloque seleccionados aleatoriamente. Cada observación



reportada es un promedio de 6 réplicas de corral, cada corral conteniendo 10 avez. Los experimentos se conducen en incubadoras en batería durante 1 a 28 días de edad del ave. Se realizan controles utilizando, por supuesto, raciones no suplementadas. Por conveniencia para reportar los resultados, el porcentaje de cambio en el peso, la eficacia de alimentación y el consumo de alimentación con respecto a los correspondientes valores para los controles, son reportados. En cada caso, el control se asigna con un valor de 100 %. Un incremento en la eficacia para un compuesto dado es representado entonces por un valor +; v.g.r., +6,3 % en peso de ganacia, indica un incremento en el peso que alcanza 106,3 % con relación al 100 % para los controles.

	Suple- menta- ción, g/ton.	<u>% por arriba o por debajo de los controles</u>			Aves
		Peso	Eficien- cia de la ali- menta- ción	Consu- mo de la ali- menta- ción	
Di-N-óxido de qui- noxalina					
2-formil-3-metil-car-	125	+4,2	+2,6	+2,0	Pollos
20 boetoxihidrazona	20	+1,0	+1,3	-2,2	Pollos
2-formil-3-metil-	125	+3,3	+4,1	+0,5	Pollos
metilhidrazona	20	-1,2	+1,1	-2,2	Pollos
2-formil-carbometo-	20	+3,3	+1,9	-	Pollos
xihidrazona	20	+12,2	+7,1	-	Pollue- los de pavo
25	10	+2,3	+1,9	-	Pollos
	10	+11,6	+6,4	-	Pollue- los de pavo



EJEMPLO XI

En pruebas adicionales, los compuestos del ejemplo X se añaden a las composiciones alimenticias animales, balanceadas, normales, suministradas normalmente a ovejas, novillos, cabras, perros visones a niveles de 10, 20, 50, 100 y 125 g/tonelada de alimento. Cada especie se observa para determinar si sufre crecimiento acelerado, particularmente a los niveles inferiores de suplemento utilizado.

EJEMPLO XII

En este experimento, se dividen 48 cerdos de 4 semanas de edad, tempranamente destetados, 4 machos castrados y 4 hembras, en 6 grupos iguales, y cada grupo se asigna a un corral. Tres de los grupos sirven como controles y se alimentan sólo con una ración no suplementada, normal, de preiniciación, hasta que se logra el peso lineal promedio de 11,3 kg. En este punto, los cerdos se colocan sobre una ración iniciadora normal por la duración de la prueba, que se finaliza a un peso promedio en vivo de 23 kg. Los tres grupos restantes se alimentan con la misma ración normal, de preiniciación y de iniciación suplementada con carbometoxihidrazona de 1,4-dióxido de 2-formilquinoxalina a 20 g/ton, de conformidad con el mismo programa.

La cantidad total de la ración basal que se va a suministrar a cada grupo de tratamiento y a cada corral, se indica en seguida. Cada corral va a recibir la cantidad total de preiniciador, de manera que el peso final de la prueba será el de la ración iniciadora.



<u>Ración ali-</u> <u>mentada</u>	<u>% de pro-</u> <u>teína</u> <u>cruda</u>	<u>Escala de</u> <u>peso apro-</u> <u>dimada</u>	<u>Cantidad de ración</u> <u>por trata-</u> <u>miento</u>	<u>por corral</u>
Preiniciador	20	4,54-11,3 kg	340 kg	113 kg
5 Iniciador	18	11,3 - 23 kg	680 kg	230 kg

El suplemento se añade a las raciones apropiadas reemplazando el maíz para dar el nivel deseado de droga.

Las formulaciones de ración basal son como sigue:

<u>Ingr.dientes</u>	<u>Mezcla preini-</u> <u>ciadora 340 kg</u>	<u>Mezcla inicia-</u> <u>dora, 680 kg.</u>
10 Maíz amarillo molido	173,8 kg	165,6 kg.
Azúcar de caña	17,0 kg	-
Harina de frijol soya (50 % de P.C.)*	79,5 kg	133,0 kg
Leche desnatada y secada	34,0 kg	34,0 kg
15 Suero secado	17,0 kg	68,0 kg
Harina de alfalfa deshi- dratada (17 % de P.C.)*	-	17,0 kg
Grasa animal estabilizada	8,4 kg	17,0 kg
Piedra caliza	2,4 kg	4,1 kg
20 Fosfato dicálcico	4,2 kg	7,5 kg
Sal yodada	1,7 kg	3,4 kg
Premezcla vitamínica ¹	1,7 kg	3,4 kg
Delamix ²	<u>0,3 kg</u>	<u>0,7 kg</u>
	340,0 kg	680,0 kg

* P.C. = Proteína cruda

25 <u>1Premezcla vitamínica</u>	<u>% de premezcla</u>
Vitamina A	10
Vitamina D ₃	10
Cloruro de colina (25 %)	35,25
Niacina	0,55

(continúa)



	<u>1</u> <u>Premezcla vitamínica (termina)</u>	<u>% de premezcla</u>
	Pantotenato de calcio (45 %)	10
	Riboflavina	0,39
	Vitamina B ₁₂	0,2
5	<u>2</u> <u>Delamix</u>	<u>%</u>
	Manganeso	12
	Yodo	0,24
	Hierro	4,0
	Cobre	0,4
10	Zinc	4,0
	Cobalto	0,04

Se observa un incremento promedio de 12,2 % en la mejora del crecimiento y de 5,7 % y la eficiencia de alimentación en los tres grupos de prueba con respecto a los tres grupos de control.

Pruebas adicionales conducidas con compuestos del Ejemplo II, proveen mejora similar en el desarrollo y en la eficiencia de alimentación.

EJEMPLO XIII

Se repite el procedimiento del Ejemplo XII, pero utilizando las siguientes formulaciones de ración basal y una combinación de 20 g/ton. de carbometoxihidrazona de 1,4-dióxido de 2-formilquinoxalina y 50 g/ton. de bacitracina como droga en lugar de las formulaciones y la droga del Ejemplo XII. La bacitracina se añade como adsorbato de resina: 116 g de bacitracina/0,454 kg. de adsorbato.



Formulación de ración basal

<u>Ingredientes</u>	<u>Mezcla preini- ciadora, 340 kg</u>	<u>Mezcla inicia- dora, 680 kg</u>
Maíz amarillo molido	173,5 kg	392,5 kg
Azúcar de caña	17,0	-
Harina de frijól de soya		
5 (50 % de P.C.)	79,5	133,0
Leche desnatada y secada	34,0	34,0
Cebada secada	17,0	68,0
Harina de alfalfa deshi- dratada (17 % de P.C.)	-	17,0
10 Grasa animal estabilizada	8,4	17,0
Piedra caliza	2,4	4,1
Fosfato dicálico	4,2	7,5
Sal yodada	1,7	3,4
Premezcla vitamínica	1,7	3,4
15 Delamix	0,17	0,34
Carbonato de zinc	<u>29,5 g</u>	<u>59,0 g</u>
	340,0 kg	680,0 kg

Se obtiene un incremento de 25,5 % en promedio en la respuesta del crecimiento y un incremento promedio de 8,1 % en la eficiencia de alimentación.

20 La substitución de los compuestos del Ejemplo III por la carbometoxihidrazona de 1,4-dióxido de 2-formilquinoxalina produce respuestas significativas similares.

EJEMPLO XIV

25 En seguida se ilustra la eficacia de carbometoxihidrazona de 1,4-dióxido de 2-formilquinoxalina para promover el crecimiento y mejorar la eficiencia de alimentación de acederos.



16 DIC

En esta prueba, se dividen un grupo de 168 machos y un grupo de 168 hembras, de pollos de un día de edad de la cepa Cobbs, en 12 corrales de 14 pollos por corral. La mitad de los corrales de cada sexo sirve como control y se suministra con una dieta basal, no suplementada. La otra mitad se suministra con una dieta basal suplementada con 20 g. por tonelada de carbometoxihidrazona de 1,3-dióxido de 2-formilquinozalina. El suplemento se añade a la dieta basal a expensas de la harina de maíz.

A los 13 días de edad, todos los pollos se pesan individualmente, y los dos más ligeros y los dos más pesados se separan de cada corral. El resto de la prueba, hasta los 29 días de edad, se conduce con 100 pollos de corral.

Dieta Basal

<u>Ingredientes</u>	<u>% de la mezcla</u>
Maiz amarillo molido	52,15
Harina de aceite de frijol soya, 50 %	28,10
Raspadura de carne, 50 %	4,00
Solubles de pescado (100-S), 52 %	2,00
Harina de alfalfa, 17 %	2,00
Grasa animal estabilizada	8,00
Muti-fos (fosfato dicálcico)	2,00
Piedra caliza (38 % de calcio)	0,25
Sal yodada	0,50
Premezcla vitamínica	0,50
Cloruro de colina, 25 %	0,30
Vigofac 6*	0,15
Delamix	0,05

* Vigofac 6 es una marca comercial registrada de Chas.



Pfizer & Co., Inc. para factores del crecimiento de aves de corral y ganado no identificados, obtenibles de fuentes de fermentación de Streptomyces.

5 Los pollos que reciben la dieta suplementada, en promedio, son un 4,4 % más pesados que los pollos que reciben la ración de control, y demuestran un incremento de 4,5 % en la eficiencia de alimentación con respecto de los controles.

10 Un experimento similar conducido con pollos de pavo pero utilizando carbometoxihidrazona de 1,4-dióxido de 2-formilquinoxalina a niveles de 10 g y 20 g/tonelada de dieta basal, demostró los siguientes resultados significativos.

	<u>Suplemento</u>	<u>Peso</u>	<u>% por arriba de los controles en la eficacia de la alimentación</u>
15	10 g/ton.	+8,4	+0,6
	20 g/ton.	+11,9	+4,9

EJEMPLO XV

20 La eficacia de la carbometioxihidrazona de 1,4-dióxido de 2-formilquinoxalina en lo que se refiere a disminuir la morbosidad producida por afecciones severas de Salmonellosis, se demuestra mediante el experimento que sigue.

25 Quince cerdos grandes, en buena salud, de la cepa Yorkshire-Hampshire, que pesan de 50 a 60 kg. cada uno, se dividen a base del sexo y peso corporal en tres grupos de cinco animales cada grupo. Cada uno de los grupos se coloca en corrales separados y aislados. Durante un período de cuatro días antes de tratamiento, los animales se alimentan con raciones basales, exentas de antibióticos,



escogidas libremente.

5 En la mañana del día antes de procederse con la infección de los animales, cada uno de los grupos se somete al régimen alimenticio que se escoge para cada uno de los grupos. Las raciones se administran ad libitum. El alimento de todos los grupos se retira 18 horas antes de la infección.

10 Los cerdos se infectan individualmente, dejando que cada uno de ellos ingiera una cantidad determinada (400 mil millones de organismos) de Salmonella choleraesius var. cultura kunzendrof, cantidad que se había mezclado por completo con 0,277 kg de la ración basal. Una vez que los cerdos consumen por completo la ración infectada, se someten de nuevo al régimen alimenticio que se escoge libremente.

15 Los animales del Grupo No. 1 no reciben medicamento alguno y por consiguiente hacen las veces de testigos (controles) positivos. Los animales del Grupo No. 2 ingieren carbometoxihidrazona de 1,4-dióxido de 2-formil-
20 quinoxalina, por espacio de 5 días, a razón de 50 g. por tonelada de alimento. Los animales del Grupo No. 3 ingieren neomicina (105 g.) y 5-oxitetraciclina (150 g.) por cada tonelada de alimento, por espacio de 5 días. Después de ingerir por espacio de 5 días la ración
25 medicinal, los cerdos comienzan a alimentarse de nuevo utilizando únicamente raciones basales. Los datos correspondientes a dichos experimentos se insertan a continuación.

CUADRO II

Descripción de los Regímenes de Tratamiento Utilizados en los Diversos Grupos de Cerdos y la Acción que Ejercen Sobre Dichos Grupos

Grupo Núm.	Tratamiento	Núm. de Animales	Morta- lidad	Ingestión de Droga Promedio diario (mg/kg)	Promedio Peso Corporal Indivi- dual (kg)	
					Inicial	Final* Aumento-Pérdida*
1	Sin medicamento Infectado 2° día	5	3/5	0,00	59,5	55,9 -5,0
2	Carbometoxihidrazona de 1,4 dióxido de 2-formilquinoxa- lina 50 Gm/ton ad libitum Días: 1, 2, 3, 4, 5 Infectado 2° día	5	2/5	0,675	59,6	65,0 +5,5
3	Neo-TM (705 Gm base de Neomicina y 150 Gm Oxitetraciclina por Ton) ad libitum Días: 1,2,3,4,5 Infectado 2° día	5	0/5	1,315(Neo) 1,879(Oxy)	59,7	62,8 +3,1

* A base únicamente de los animales que se sometieron a experimento.

16 DIG.





GUADRO III

Promedio Diario de Indice de Diarrea* y Temperatura Corporal (°C) Registrados con respecto a cada uno de los Grupos durante el Estudio Completo

Día después de la infección.	Grupo 1 (Testigo)	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 1 (Testigo)	Grupo 2	Grupo 3
0	0,0	0,0	0,0	39,4	39,6	39,3
1	2,0	1,2	1,4	41,6	41,2	41,8
2	2,6	2,2	1,4	42,1	42,0	41,9
3	2,4	2,4	1,6	41,5	41,3	41,1
4	3,0	2,0	1,2	41,3	40,9	40,9
5	2,4	2,0	1,2	41,2	41,0	41,1
6	2,4	2,2	1,0	41,0	40,8	40,6
7	3,0	1,5	1,0	40,7	40,9	40,7
8	3,0	1,5	0,2	40,1	40,3	39,8
9	3,0	0,0	0,0	40,4	40,4	40,1
10	3,0	0,0	0,0	40,6	40,1	39,6
11	3,0	0,0	0,0	40,1	39,1	39,7
12	3,0	0,0	0,0	39,9	40,0	39,5
13	3,0	0,0	0,0	39,9	40,6	39,5
14	1,0	0,0	0,0	39,8	39,9	39,0

* Indice de Diarrea (Scouring Index)

0 - Heces normales

1 - Heces muy blandas, sin formar

2 - Heces sumamente blandas, pero sin aguar

3 - Heces de consistencia aguada

Se registró una pérdida de peso con respecto al Grupo que no recibió medicamento alguno durante los 14 días del ensayo. Puede obtenerse una idea de la forma en que respondieron los diversos Grupos a los tratamientos experi



mentales con el estudio del Cuadro III, en el cual se presentan cronológicamente dos de las características más prometentes de la enfermedad, es decir, la temperatura y el índice de diarrea.

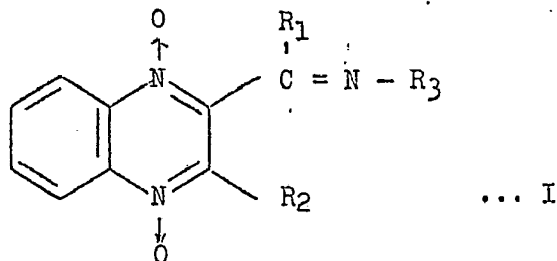
5 . Todos los grupos respondieron a la infección produciéndose un agudo ascenso en la temperatura corporal y diarrea en diversos grados al día siguiente de la infección. La severidad de la diarrea fué más pronunciada con respecto al grupo no tratado (Grupo 1) y más benigna con respecto al Grupo 3. El restablecimiento clínico no se
10 había completado al final del ensayo con respecto al Grupo sin tratar, pero en lo que se refiere a los Grupos 2 y 3 parecían haberse restablecido clínicamente al cabo de décimo y noveno día, respectivamente, a partir de la fecha
15 de la infección.

 El aumento en el peso de los animales que sobrevivieron fué mayor con respecto al Grupo al cual se administró la carbometoxihidrazona de 1,4-dióxido de formilquinoxalina (Grupo 2) y menor con respecto al grupo sin tratar. Uno de los dos animales sin tratar que sobrevivieron
20 acusó resultados positivos con respecto a la S. choleraesius var. kundendorf al efectuarse la necropsia al final de estudio, pero no se encontró dicho organismo en ninguno de los animales sobrevivientes del Grupo 2. Así,
25 pues, al incorporarse la carbometoxihidrazona de 1,4-dióxido de 2-formilquinoxalina en el alimento de los animales a razón de 50 gramos por tonelada y alimentarse a cerdos grandes por espacio de cinco días, reduce considerablemente la morbosidad producida por infecciones severas de Salmonellosis.
30



R E I V I N D I C A C I O N E S:

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos que tienen la fórmula general:



en donde cada uno de los grupos R_1 y R_2 es individualmente hidrógeno o alquilo inferior; R_3 es

5 $NH-CO-NH_2$

$NH-CS-NH_2$

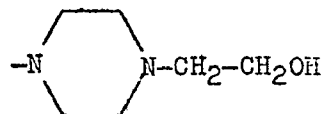
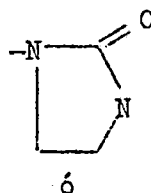
$NH-C(NH)-NH_2$

NHR_4

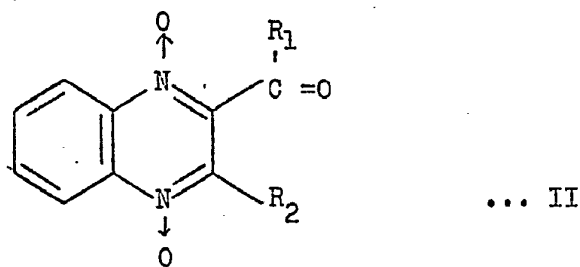
$NHCOOR_5$

10 $NHCOR_6$

OR_7



en donde R_4 es alquilo inferior, fenilo, bencilo o hidroxialquilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono; R_5 es alquilo inferior, hidroxialquilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono o halogenoalquilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono; R_6 es alquilo inferior o fenilo; y R_7 es hidrógeno o alquilo inferior, que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula:



29  29

en donde R_1 y R_2 son según anteriormente, con un compuesto que tiene la fórmula:



5 o su sal ácida de adición, en donde R_3 es según se definió anteriormente.

2.-Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, en donde la reacción se realiza en un solvente.

10 3.-Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 2, en donde el solvente es ácido acético, éter o un alcohol inferior.

15 4.-Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 2 ó 3, en donde la reacción se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente.

20 5.-Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la reacción se realiza en presencia de una pequeña cantidad de ácido clorhídrico o ácido acético.

6.-Un procedimiento para la preparación de bases de Schiff derivadas de 1,4 -dióxidos de 2-formilquinoxalina.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

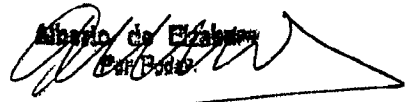
Esta Memoria consta de cuarenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

29 ENE 1969

P.A.

30


Ministerio de Educación y Ciencia