



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C 07</u>
SUBCLASE <u>D</u>

PATENTE DE INVENCION

Le A 11 718-Sp.

370991

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DI-N-OKIDOS-(1,4)
DE 3-CARBONAMIDO-QUINOXALINAS.

Solicitante FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad
alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Ale-
mania.

La presente invención se refiere a nuevos di-N-
óxidos-(1,4) de 3-carbonamido-quinoxalinas que tienen pro-
piedades quimioterapéuticas, así como a procedimientos pa-
ra su preparación.

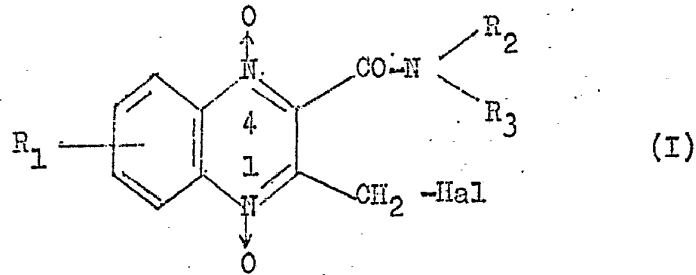
5. Se ha encontrado que se obtienen nuevos quinoxalin-



370991

di-N-óxidos-(1,4) de 3-carbonamido-quinoxalinas, si di-N-óxidos-(1,4) de 2-halogenometil-3-carbonamido-quinoxalinas de la fórmula general (I)

5.



10.

en la cual representan

R₁ hidrógeno, alquilo de bajo peso molecular, alcoxi de bajo peso molecular y cloro,

15.

R₂ hidrógeno, un resto alifático eventualmente sustituido por un resto hidroxilo, un resto alcoxi de bajo peso molecular, un resto carbalcoxi, un resto mono- o dialquilamino,

20.

R₃ es igual a o distinto de R₂, dentro del significado de R₂ arriba indicado, pudiendo, en el caso de que R₂ y R₃ significan alquilo, estos restos conjuntamente con el átomo de nitrógeno de la amida ser parte componente de un sistema de anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, y

25.

Hal representa cloro o bromo, se hacen reaccionar con sales de ácidos α-hidroxi-carboxílicos de la fórmula II





370991

en la cual representan,

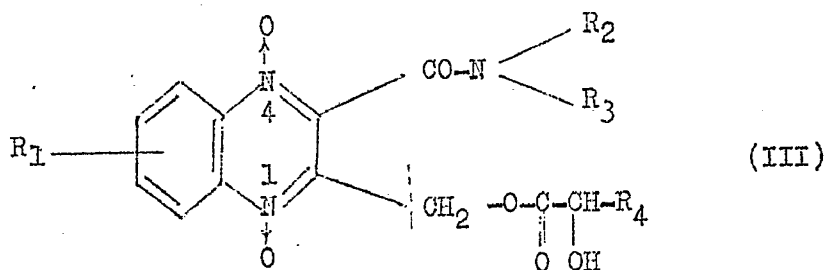
Me sodio, potasio o amonio,

R₄ hidrógeno, un radical alquilo de bajo peso molecular o un radical fenilo eventualmente sustituido, en un disolvente orgánico, eventualmente en presencia de agua, dentro del margen de temperatura de unos 10° hasta unos 160°C.

5.

Los nuevos compuestos obtenibles por el procedimiento según la invención corresponden a la fórmula general (III)

10.



15.

en la cual R₁ a R₄ tienen los significados arriba indicados.

20.

Los nuevos di-N-óxidos-(1,4) de 3-carbonamidoquinoxalinas obtenibles por el procedimiento de la invención, muestran sorprendentemente una excelente eficacia terapéutica. Los citados radicales alquilo y alcoxi R₁, por lo general, tienen 1 a 4 átomos de carbono. Los restos alifáticos eventualmente sustituidos (R₂, R₃) son tanto restos alquilo de cadena recta y ramificados con hasta 12, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono, como también restos cicloalifáticos con 5 a 7 átomos de carbono en el sistema de anillo. Los substituyentes (alco-

25.

30.

370991



- xi, carbalcoxi) de los mencionados restos alifáticos R_2 y R_3 tienen, por lo general, 1 a 4 átomos de carbono, los grupos mono- y dialquilamino tienen también, por lo general, 1 a 4 átomos de carbono por grupo alquilo. En el
5. caso de que R_2 y R_3 conjuntamente forman partes componentes de un sistema de anillo heterocíclico de preferiblemente 5, 6 ó 7 miembros, éste puede contener, además del átomo de nitrógeno de la amida, cada vez un átomo de nitrógeno ú oxígeno ulterior; en el caso del anillo de 6
10. miembros, el heteroátomo ulterior se encuentra preferiblemente en la posición para con relación al átomo de nitrógeno, de la amida, pudiendo el átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno adicional estar eventualmente sustituido por un radical alquilo de bajo peso molecular (de 1 a
15. 4 átomos de carbono) que a su vez puede estar sustituido por un grupo hidroxilo, metoxi o acetoxi.

Como substituyentes (de hasta 5, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono) en el radical fenilo, sean mencionados alquilo y alcoxi (preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono), hidroxilo, halógeno (preferiblemente cloro),

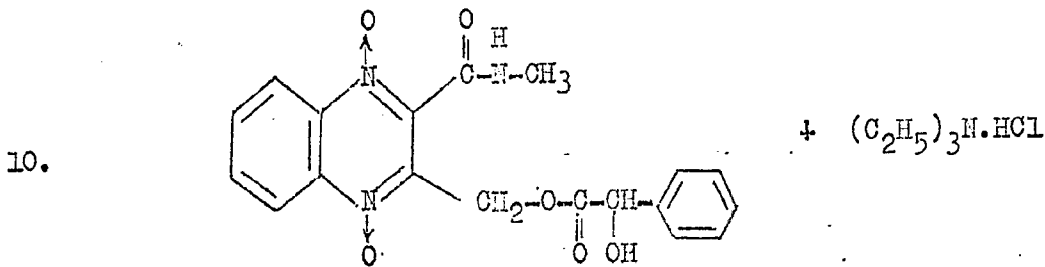
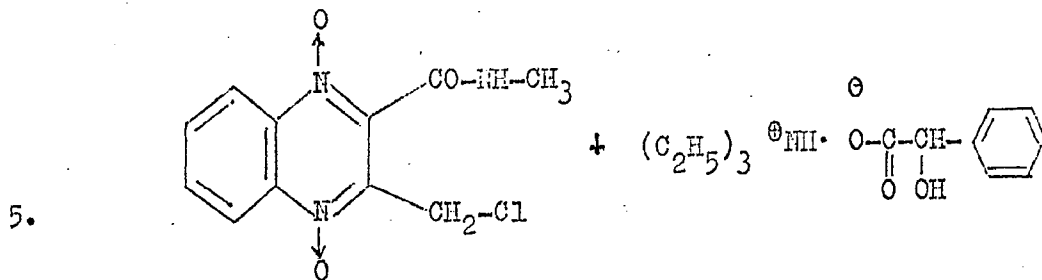
20. respectivamente el radical aciloxi de un ácido carboxílico alifático de bajo peso molecular.

Si se emplean, como sustancias de partida, quinoxalin-di-N-óxido-(1,4) de 2-clorometil-3-(amida de ácido metilcarboxílico y la sal de trietilamonio del ácido mandálico, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:

25.



370991



15. Como ejemplos de los di-N-óxidos-(1,4) de 2-halogenometil-3-carbonamido-quinoxalinas, sean mencionados en particular:

di-N-óxido-(1,4) de 2-clorometil-3-metilcarbonamido-quinoxalina,

20. di-N-óxido-(1,4) de 2-clorometil-3-butilcarbonamido-quinoxalina,

di-N-óxido-(1,4) de 2-clorometil-3-(3-metoxi-etilcarbonamido-quinoxalina),

25. di-N-óxido-(1,4) de 2-clorometil-3-dimetilcarbonamido-quinoxalina,

di-N-óxido-(1,4) de 2-clorometil-3-(3-acetoxi-etilcarbonamido-quinoxalina),

di-N-óxido-(1,4) de 2-clorometil-3-ciclohexilcarbonamido-quinoxalina,

30. di-N-óxido-(1,4) de 2-bromometil-3-pirrolidilcarbonamido-



370991

- quinoxalina,
- di-N-óxido-(1,4) de 2-clorometil-3-carbonamido-quinoxalina,
- di-N-óxido-(1,4) de 2-clorometil-3-metilcarbonamido-7-metil-quinoxalina,
5. di-N-óxido-(1,4) de 2-clorometil-3-metilcarbonamido-7-metoxi-quinoxalina,
- di-N-óxido-(1,4) de 2-clorometil-3-metilcarbonamido-7-etoxi-quinoxalina,
- di-N-óxido-(1,4) de 2-clorometil-3-metilcarbonamido-7-cloro-quinoxalina,
10. di-N-óxido-(1,4) de 2-clorometil-3-piperaciniilcarbonamido-quinoxalina.

En cuanto a los ácidos α -hidroxicarboxílicos empleados como componentes de reacción, a título de ejemplo, sean mencionados: ácido láctico, ácido hidroxiacético, ácido mandálico.

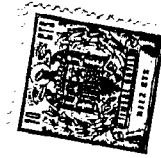
15.

Por cada mol de di-N-óxido-(1,4) de 2-halogenometil-3-carbonamido-quinoxalina se aplican 1 a 2 moles de una sal de los mencionados ácidos α -hidroxicarboxílicos en forma sólida o disuelta en agua o 1 a 2 moles del ácido α -hidroxicarboxílico y 1 a 2 moles de trietilamina. Como disolventes pueden emplearse disolventes orgánicos miscibles con agua, alcoholes de bajo peso molecular, preferiblemente etanol, acetonitrilo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dioxano. Una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, consiste en que 1 mol del di-N-óxido-(1,4) de 2-halogemetil-3-carbonamido-quinoxalina se suspende o se disuelve en uno de los citados diluyentes orgánicos y en que se agregan 1 a 2 moles del ácido α -hidroxicarboxílico y por lo menos

20.

25.

30.



370991

1 mol de trietilamina.

Las reacciones son llevadas a cabo dentro de un margen de temperatura de unos 10° hasta unos 160°C, preferiblemente de unos 40° hasta unos 100°C.

5. Los di-N-óxidos-(1,4) de 3-carbonamido-quinoxalinas obtenidos según la invención son sustancias cristalinas incoloras o de color amarillo claro hasta encarnado. Por lo general, se separan, al enfriarse la mezcla de reacción, en forma cristalina y pueden ser aisladas en forma usual y eventualmente purificadas.

10. Como ya se ha mencionado, los nuevos compuestos obtenibles por el procedimiento de la invención, muestran una eficacia quimioterapéutica. Su efecto quimioterapéutico fué examinado en ensayos con animales (administración oral y subcutánea) en infecciones bacterianas agudas e in vitro. En ambos casos, muestran un muy buen efecto antibacteriano, abarcando el margen de acción las bacterias tanto gramnegativas, como grampositivas. Los compuestos pueden ser administrados tanto por vía bucal, como también parenteralmente.

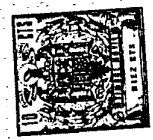
15. Por lo general, se ha comprobado ser ventajoso administrar diariamente cantidades de aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 150 mg/kg del peso del cuerpo para obtener resultados eficaces. No obstante, en el caso dado, puede ser necesario apartarse de las cantidades indicadas, y es decir, en dependencia del peso del cuerpo del animal de ensayo, respectivamente del tipo de la vía de administración, pero también debido a la clase de los animales y de su comportamiento individual con respecto al medicamento, respectivamente la naturaleza de su
- 20.
- 25.
- 30.



370991

- formulación y al tiempo o intervalo a que se hace la administración. Así en algunos casos, puede ser suficiente dar menos que la cantidad mínima arriba indicada, mientras que, en otros casos, ha de sobrepasarse el precitado límite superior. En el caso de la aplicación de grandes cantidades, puede ser aconsejable repartir éstas en varias administraciones sobre el día. Para la aplicación en la medicina humana se provee igual margen de dosificación. Análogamente valen también las demás indicaciones precedentes.
- 5.
10. Los productos quimioterapéuticos pueden encontrar aplicación como tales o bien en combinación con sustancias de vehículo farmacéuticamente aceptables. Como formas de administración en combinación con diversas sustancias inertes de vehículo, entran en consideración pastillas, cápsulas, polvos, preparados rociables, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales sustancias de vehículo comprenden diluyentes o rellenos sólidos, un medio acuoso estéril, así como diversos disolventes orgánicos atóxicos. Naturalmente, las pastillas y sus similares que entran en consideración para la administración oral, pueden estar provistas de un aditivo edulcorante o lo similar. El compuesto terapéuticamente activo, en el precitado caso, ha de estar presente en una concentración de aproximadamente
- 15.
- 20.
25. 0,5 % a 90 % en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba indicado.
30. En el caso de la administración oral, naturalmente, las pastillas pueden contener también adiciones, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato

370991

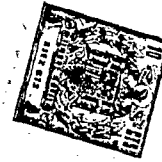


- dicálcico, conjuntamente con diversos aditivos, tales como féculas, preferiblemente fécula de papa, y similares, y aglutinantes, tales como polivinilpirrolidona, gelatina y lo similar. Además, pueden emplearse concomitantemente
5. agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, sulfato laurílico de sodio y talco; para la fabricación de las pastillas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires destinados para la administración oral, la substancia activa puede ser combinada con diversos agentes corregidores de sabor, colorantes, emulsivos y/o con diluyentes,
10. tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y compuestos similares y combinaciones de los mismos.

- Para la administración parenteral pueden aplicarse soluciones de las substancias activas en aceite de sésamo o de maní o en propilenglicol o N,N-dimetilformamida,
15. así como soluciones acuosas estériles, en el caso de compuestos hidrosolubles. Tales soluciones acuosas, en el caso necesario, deben ser amortiguadas en la forma usual y, además, el diluyente líquido previamente ha de ajustarse
20. a la condición isotónica por adición de la cantidad requerida de sal o glucosa. Tales soluciones acuosas se prestan particularmente bien para inyecciones intravenosas, intramusculares e intraperitoneales.

- La preparación de tales medios acuosos estériles
25. es efectuada en forma conocida.

- Del siguiente resumen puede apreciarse la eficacia de algunos de los compuestos descriptos, correspondiendo los números de los compuestos ensayados a los números de los ejemplos subsiguientemente agregados. En los ensayos
30. con animales, a saber, con ratones blancos, los animales



370991

inyectados intraperitonealmente fueron tratados subcutánea u oralmente como sigue:

5. 1) Una sola administración subcutánea u oral de 1000 mg, 500 mg, 200 mg, 100 mg, 50 mg, 25 mg, respectivamente 6,25 mg/kg 15 minutos antes o 90 minutos después de la infección.

2) Dos, respectivamente tres administraciones de 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, respectivamente 150 mg/kg 2 horas antes y 5 horas después de la infección.

10. 3) Cuatro administraciones de 50 mg, respectivamente 150 mg/kg 2 horas antes de la infección, un poco antes de la infección, 3 horas, 5 horas y (o) 21 horas y 29 horas después de la infección.

15. Como gérmenes de infección se emplearon E. Coli, Klebsiella, Staphylococcus aureus, Diplococcus pneumoniae, respectivamente Streptococcus pyogenes, Proteus mirabilis y Pseudomonas aeruginosa.

20. La DE_{100} de los compuestos más eficaces contra E. Coli C 165 (por ejemplo las sustancias 1 y 4) está entre 5 mg/kg y 100 mg/kg a una sola administración oral o subcutánea.

25. La DL_{100} está dentro del margen de dosificación de unos 400 mg/kg hasta unos 1500 mg/kg en una sola administración oral a ratones. Así, las sustancias son relativamente atóxicas, en vista de que las sustancias menos bien tolerables se distinguen por una mayor eficacia y, por ello, son aplicadas a una dosificación más baja. También en el tratamiento de ratas con dos administraciones diarias de 60 mg/kg por vía bucal durante dos semanas,
30. las sustancias eran bien tolerables.



370991

En el caso de infecciones agudas ascendentes de la vía urinaria, fueron aplicadas con éxito dosificaciones diarias de 2 x 15 mg/kg durante 7 a 10 días y fueron toleradas bien.

5. In vitro, las sustancias actúan en forma bacteriostática y bactericida. Son eficaces también contra micoplasmas dentro del margen de dosificación de 5 a 30 μ /ml. De la siguiente tabla puede apreciarse que el efecto bactericida, respectivamente bacteriostático de los compuestos
10. descriptos alcanza una escala amplia de las especies de bacterias de importancia en la medicina veterinaria. El efecto se extiende sobre bacterias gramnegativas y grampositivas. Los compuestos pueden ser administrados oral o intramuscularmente contra infecciones en general de animales domésticos, tales como por ejemplo porcinos, bovinos y aves, pero también intracisternalmente contra infecciones del tipo local, tales como la mastitis en bovinos. Dentro del margen de dosificación de 5 mg/kg a 100 mg/kg del peso del cuerpo, dan elevados valores de nivel en el
15. suero y la orina de chanchos, bovinos y perros. Los valores de nivel en el suero están, según la dosis, entre 5 μ g/mg y 100 μ g/ml. Los valores de nivel en la orina de porcinos, después de la administración oral o intramuscular, alcanzan en dependencia de la dosis concentraciones superiores a 500 μ g/ml de orina. Además, los compuestos son utilizables como aditivos al forraje en la
20. cria de animales domésticos jóvenes y de engorde, respectivamente de aves domésticas.
- 25.



370991

370991

Valores de inhibición in vitro

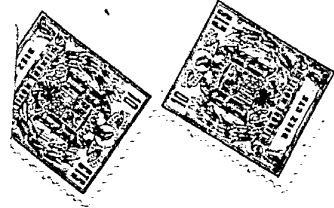
Bacteria

concentración mínima de inhibición en $\mu\text{g/ml}$ del medio de cultivo

Compuesto del Ejemplo 1	Compuesto del Ejemplo 2	Compuesto del Ejemplo 3	Compuesto del Ejemplo 4
a 10	3 - 50	50 - 100	6 - 25
b 5	25 - 50	10	12 - 50
c 100 - 200	50 - 100	100	100
d 100	12 - 25	10	25
h 5	25 - 100	50 - 100	25 - 100
i 10	25	50 - 100	25 - 100
j -	12	-	25
e 12	12 - 100	6	12 - 100

24811-978
370991

Bacteria	Valores de inhibición	
	Compuesto del Ejemplo 1	Compuesto de Ejemplo 4
a	10	6 - 25
b	5	12 - 50
c	100 - 200	100
d	100	25
h	5	25 - 100
i	10	25 - 100
j	-	25
e	12	12 - 100



370991

Inhibición in vitro

Concentración de inhibición en $\mu\text{g/ml}$ del medio de cultivo

Compuesto del Ejemplo 3	Compuesto del Ejemplo 2
3 - 50	50 - 100
25 - 50	10
50 - 100	100
12 - 25	10
25 - 100	50 - 100
25	50 - 100
12	-
12 - 100	6

370991

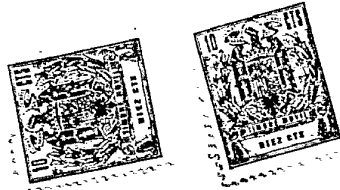
370991



Bacteria	Compuento del Ejemplo 1	concentración mínima de inhibición en $\mu\text{g/ml}$ del medio de cultivo	Compuento del Ejemplo 3	Compuento del Ejemplo 2
f	-	12	12	-
g	-	6	6	-
k	5 - 30	5 - 30	5 - 30	5 - 30
l	12	12	25	50
m	25	12	12	12
n	100	25 - 100	-	100
o	100	25 - 100	-	100
p	50 - 100	50 - 100	-	50 - 100

370991

Bacteria	Compuesto del Ejemplo 1	concentración mínima de Compuesto del Ejemplo 4
f	-	12
g	-	6
k	5 - 30	5 - 30
l	12	12
m	25	12
n	100	25 - 100
o	100	25 - 100
p	50 - 100	50 - 100



370991

ma de inhibición en $\mu\text{g/ml}$ del medio de cultivo

Compuesto del Ejemplo 3	Compuesto del Ejemplo 2
12	-
6	-
5 - 30	5 - 30
25	50
12	12
-	100
-	100
-	50 - 100



370991

5. a = *E. Coli* sp.
b = *Proteus* sp.
c = *Pseudomonas aeruginosa* sp.
d = *Klebsiella* sp.
e = *Salm. typh.*
f = *Coryneb. dipht.*
g = *Neiss. cat.*
h = *Staphylococcus aureus* sp.
i = *Streptococcus pyogenes* w.
10. j = *Pneumococcus* sp.
k = *Mycoplasma gallis.*
l = *Corynebacterium pyogenes* (Ensayo de placas sobre oxido-agar de cultivo)
m = *Streptococcus agalactiae* (Ensayo de placas sobre oxido-S-agar)
15. n = *Hämphilus suis* (Ensayo de placas sobre agar de cultivo con adición de sangre)
o = *Brucella suis* (Ensayo de placas sobre agar-sangre)
20. p = *Enterococcus faecalis.*



370991

370991

Ensayos con ratones blancos

Compuento del ejemplo	dosis mg/kg oral	Germen de infección	% de animales sobrevivientes al cabo de 24 horas a contar de la infección
1	1 x 200	Streptococcus pyogenes w	100
	1 x 200	Staphylococcus aureus 133	100
4	1 x 100	Pseudomonas aeruginosa w	100
	1 x 10	Escherichia coli C 165	100
	1 x 75	Staphylococcus aureus 133	100
3	1 x 150	Pseudomonas aeruginosa w	100
	1 x 10	Escherichia coli C 165	100
	1 x 75	Staphylococcus aureus 133	100
2	1 x 50	Pseudomonas aerugw	90
	1 x 10	E. coli C 165	100
	1 x 25	Staph. aureus 133	100
	1 x 50	Streptoc. pyogenes w	90

Infección ascendente de la vía urinaria con Proteus mirabilis en la rata: Después del tratamiento con el compuesto del Ejemplo 4 con 2 x 15 mg/kg por vía bucal, no se observaron pielonefrítidos. Los animales del grupo testigo se enfermaron al 100 %.

370991

			Ensayos con ratones
Compuesto del ejemplo	dosis mg/kg oral	germen de infección	
1	1 x 200	Streptococcus pyogenes w	
	1 x 200	Staphylococcus aureus 133	
4	1 x 100	Pseudomonas aeruginosa w	
	1 x 10	Escherichia coli C 165	
	1 x 75	Staphylococcus aureus 133	
3	1 x 150	Pseudomonas aeruginosa w	
	1 x 10	Escherichia coli C 165	
	1 x 75	Staphylococcus aureus 133	
2	1 x 50	Pseudomonas aerugw.	
	1 x 10	E. coli C 165	
	1 x 25	Staph. aureus 133	
	1 x 50	Streptoc. pyogenes w	

Infeción ascendente de la vía urinaria con *Proteus mirabilis* to del Ejemplo 4 con 2 x 15 mg/kg por vía bucal, no se observ se enfermaron al 100 %.

370991



EJEMPLO 1

5. Se suspenden 53,4 g (0,2 moles) de di-N-óxido-(1,4) de 2-clorometil-3-metil-carbonamido-quinoxalina en 60 cm³ de dimetilformamida. Se agregan 36,4 g (0,24 moles) de ácido α -l-mandálico y 22,2 g (0,22 moles) de trietilamina y se agita durante 5 horas a 60°C. Al cabo de aproximadamente 2 horas el di-N-óxido de quinoxalina se disuelve y el hidrocloreuro de trietilamina se precipita.

10. Una vez terminada la reacción, se enfría, se recoge por succión el hidrocloreuro de trietilamina y se concentra el filtrado a 60°C en el vacío (12 mm). Por agitación del residuo oleoso de color pardo amarillento con 300 cm³ de metanol se forman cristales amarillos que se recogen por succión y se lavan con metanol y agua.

15. Se obtienen 55 g (72 % de la teoría) de di-N-óxido-(1,4) de 2-(α -fenil- α -hidroxi-acetoximetil)-3-metil-carbonamido-quinoxalina como cristales amarillos que, después de la redisolución en etanol, funden a 190 - 191°C.

20. Análisis: C₁₉ H₁₇ N₃ O₆ (peso molecular 383)

Calculado: C 59,6 H 4,4 N 11,0

Encontrado: C 59,6 H 4,7 N 11,0

En forma análoga, se obtienen los correspondientes compuestos que en la posición 3 llevan el resto:

25. 3-carbonamido-,

3-etilcarbonamido-,

3-propilcarbonamido-,

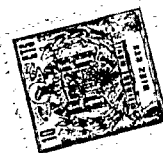
3-isopropilcarbonamido-,

3-(β -hidroxi-etil)carbonamido-,

3-(β -metoxi-etil)carbonamido-,

30. 3-dimetilcarbonamido-,

370991

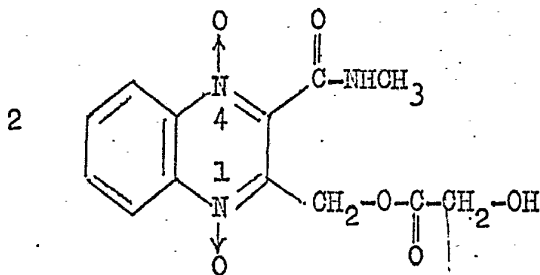


- 3-dietilcarbonamido-,
- 3-pirrolidilcarbonamido-,
- 3-piperidinicarbonamido-,
- 3-morfolinilcarbonamido-

5. En forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se obtienen los compuestos citados en el siguiente resumen:

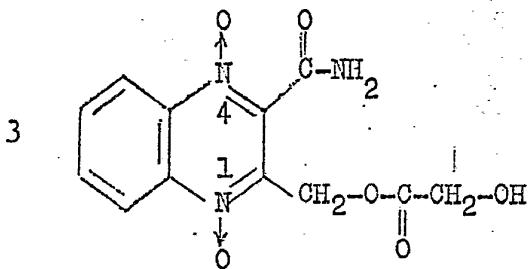
Ejemplo No.	Fórmula	p.f. °C	Aspecto
-------------	---------	---------	---------

10.



145-146 cristales de color amarillo claro

15.



193 cristales de color amarillo claro

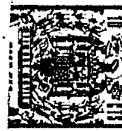
20.

25.

Análogamente al Ejemplo 1, se obtienen también los compuestos correspondientes a los Ejemplos 2 y 3, que en la posición 3 llevan los siguientes restos:

30.

- etilcarbonamido,
- propilcarbonamido,
- isopropilcarbonamido,
- ciclohexilcarbonamido,

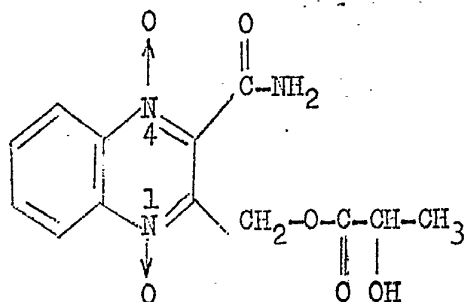


370991

5. (β-hidroxi-etil)carbonamido,
(β-metoxi-etil)carbonamido,
dimetilcarbonamido,
dietilcarbonamido,
pirrolidilcarbonamido,
piperidinilcarbonamido,
morfolinilcarbonamido.

EJEMPLO 4

10.



P.f. 178°C

cris-
tales
de color
amarillo
claro

15.

20. Análogamente al Ejemplo 1, se obtienen también los compuestos correspondientes al Ejemplo 4, que en la posición 3 llevan los siguientes restos:

- metilcarbonamido,
propilcarbonamido,
isopropilcarbonamido,
ciclohexilcarbonamido,
25. (β-hidroxi-etil)carbonamido,
(β-metoxi-etil)carbonamido,
dimetilcarbonamido,
dietilcarbonamido,
pirrolidilcarbonamido,
30. piperidinilcarbonamido,

370991



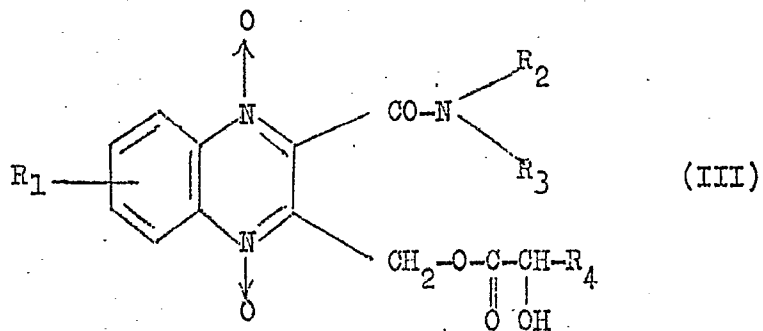
morfolinilcarbonamido.

NOTA

5. Descripta suficientemente la naturaleza del inven-
to, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe
hacerse constar que las disposiciones anteriormente indi-
cadas son susceptibles de modificaciones de detalle en
cuanto no alteren su principio fundamental. También se ha-
ce constar que el invento corresponde a una Solicitud de
10. Patente presentada en Alemania, con fecha 30 de Agosto de
1.968, bajo el número P 17 95 264.6; acogiéndose por lo
tanto a los beneficios que conceden los Convenios Interna-
cionales en vigor, siendó lo que constituye la esencia
del referido invento y por lo que se solicita Patente de
15. Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA
LA OBTENCION DE DI-N-OXIDOS-(1,4) DE 3-CARBONAMIDO-QUINO-
XALINAS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de Di-N-óxi-
dos-(1,4) de 3-carbonamido-quinoxalinas, de la fórmula:

20.



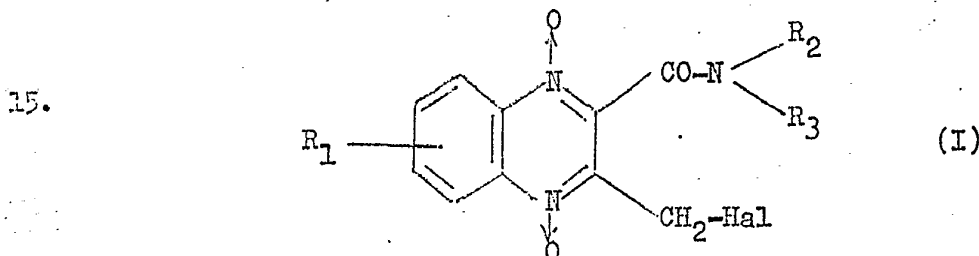
25.

en la cual representan R₁ hidrógeno, alquilo de bajo peso
30. molecular, alcoxi de bajo peso molecular y cloro; R₂ hidró-

370991



5. geno, un resto alifático eventualmente sustituido por un resto hidroxilo, un resto alcoxi de bajo peso molecular, un resto carbalcoxi, un resto mono- o dialquilamino; R_3 es igual a o distinto de R_2 , dentro del significado de R_2 arriba indicado, pudiendo, en el caso de que R_2 y R_3 significan alquilo, estos restos conjuntamente con el átomo de nitrógeno de la amida ser parte componente de un sistema de anillo heterocíclico; R_4 hidrógeno, un radical alquilo de bajo peso molecular o un radical fenilo
10. eventualmente sustituido, caracterizado porque di-N-óxidos-(1,4) de 2-halógenometil-3-carbonamido-quinoxalinas de la fórmula general:

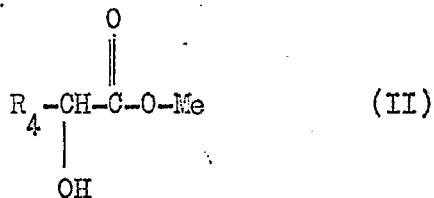


20. en la cual representan R_1 hidrógeno, alquilo de bajo peso molecular, alcoxi de bajo peso molecular y cloro; R_2 hidrógeno, un resto alifático eventualmente sustituido por un resto hidroxilo, un resto alcoxi de bajo peso molecular, un resto carbalcoxi, un resto mono- o dialquilamino; R_3 es igual a o distinto de R_2 , dentro del significado de R_2 arriba indicado, pudiendo, en el caso de que R_2 y R_3 significan alquilo, estos restos conjuntamente con el átomo de nitrógeno de la amida ser parte componente de un sistema de anillo heterocíclico, Hal cloro y bromo se hacen reaccionar con sales de ácidos α -hidro-
- 30.



370991

xi-carboxílicos de la fórmula:



5.

en la cual representan, Me sodio, potasio y amonio y R₄ hidrógeno, un radical alquilo de bajo peso molecular o un radical fenilo eventualmente sustituido, en un disolvente orgánico, eventualmente en presencia de agua, dentro del margen de temperatura de unos 10° hasta unos 160°C.

10.

15.

2.- Procedimiento para la obtención de di-N-óxidos-(1,4) de 3-carbonamido-quinoxalinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 21 hojas escritas a máquina por una sola cara.

28 JUN. 1971

Madrid,

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

L. GOMEZ ACEBO Y MODEY
 D. p. Firmado: F. Hernández Ruiz