

402.410



SECCION TECNICA
 CLASIFICACION I. P. C.
 CLASE _____
 SUBCLASE _____

PATENTE DE INVENCION

Ref: Le A 13 185-Sp.

402410

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de quinoxalina.

=====

Solicitante **FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

=====

Int. Cl.² C07D 1161K

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento químicamente característico para la producción de nuevos 5,10-dióxidos de 1,2-dihidro-2-oxo-4-dialquilemino-pirimido-[4,5-b]-quinoxalinas y de sus sales, así como a su aplicación como medica-

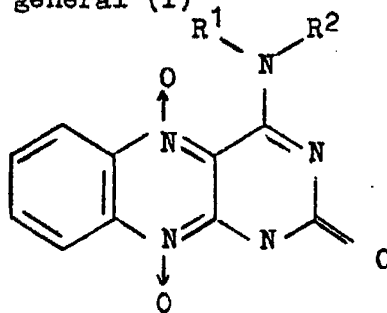
5.



mentos, particularmente como agentes antibactericos, y como agentes estimuladores del crecimiento y mejoradores del aprovechamiento de los alimentos en animales.

5. Ya se ha dado a conocer que se obtiene una serie de di-N-óxidos de quinoxalinas, por ejemplo por la condensación de o-fenilendiaminas con compuestos diacetilicos y por subsiguiente oxidación con per-ácidos (compárese: J.A-Silk. J.Chem. Soc. (1956), 2058). Los compuestos obtenibles según la invención, no pueden ser obtenidos con los procedimientos conocidos.
10. Procedimientos similares a aquellos según la invención, no son conocidos.

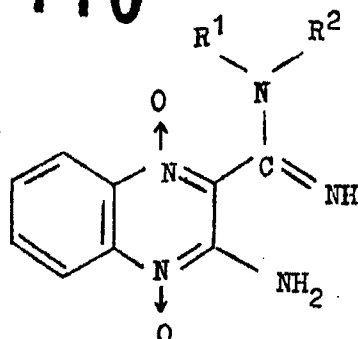
Se ha encontrado que los nuevos 5,10-dióxidos de 1,2-dihidro-2-oxo-4-dialquilamino-pirimido- $\overline{[4,5-b]}$ -quinoxalinas de la fórmula general (I)



15. en la cual R^1 y R^2 pueden ser iguales o distintos y representan radicales alquilo eventualmente sustituidos o en la cual R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno de amina forman un anillo de 5 a 7 miembros que puede contener oxígeno como heteroátomo ulterior, y sus sales se obtienen, de tal manera que amidinas de la fórmula general (II)
- 20.



402410



II

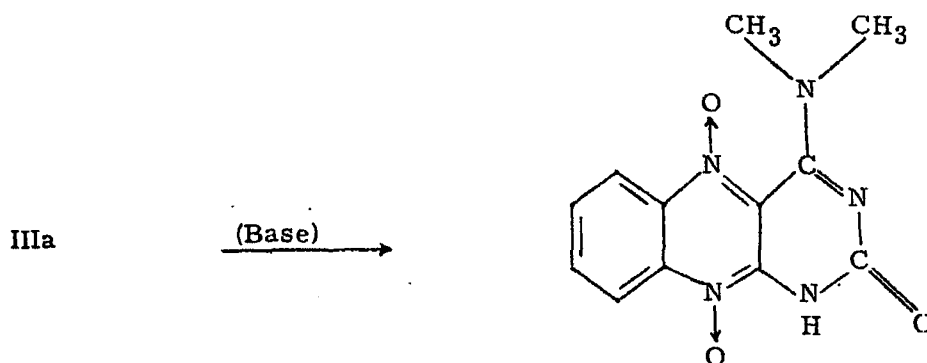
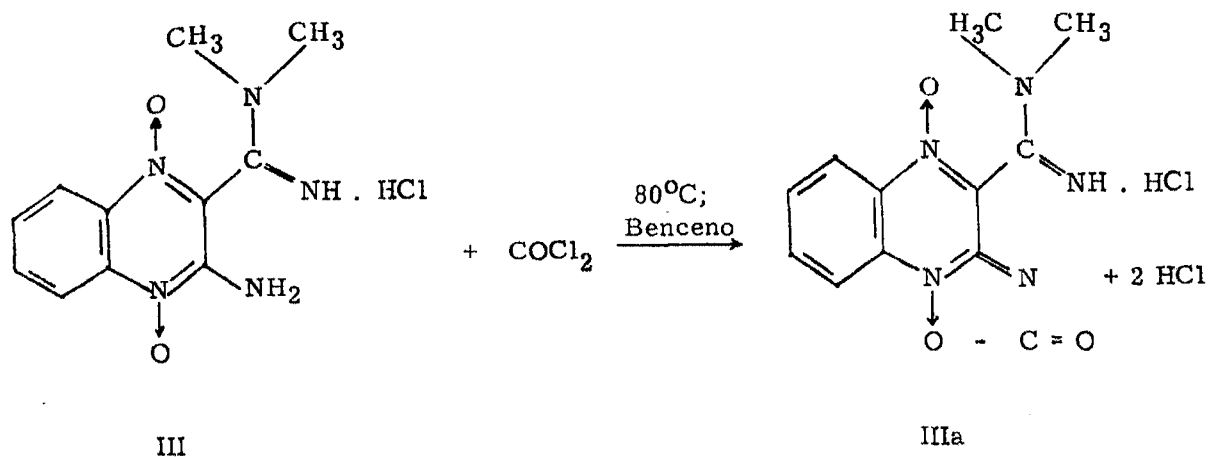
5. en la cual R¹ y R² tienen los significados arriba definidos, o sus sales se hacen reaccionar con fosgeno o ésteres alquílicos de ácido clorofórmico en un diluyente dentro del margen de temperatura de unos 20° a unos 100°C y los compuestos obtenidos, eventualmente después de su aislamiento, se hacen reaccionar con una base en presencia de un diluyente a temperaturas entre unos -10° y unos 450°C, y de la base libre obtenida de la fórmula I eventualmente se prepara una sal.
10. Los 5,10-dióxidos de 1,2-dihidro-2-oxo-4-dialquilamino-pirimido-[4,5-b]-quinoxalinas de la fórmula I y sus sales muestran fuertes propiedades antibactericas, así como propiedades que permiten su aplicación como agentes para la estimulación del crecimiento y para el mejoramiento del aprovechamiento de los alimentos en animales.
15. Ha de considerarse pronunciadamente sorprendente el hecho de que las amidinas de la fórmula II por reacción con fosgeno o ésteres alquílicos de ácido clorofórmico y subsiguientemente con bases, se transforman en los compuestos de la fórmula I en una reacción lisa y llana y con buenos rendimientos,
20. debido a que en base al estado de la técnica uno debería esperar que con la acción de halogenuros de ácidos, tales como por ejemplo fosgeno o ésteres alquílicos de ácido clorofórmico, sobre los di-N-óxidos de la fórmula II, la agrupación di-N-óxi



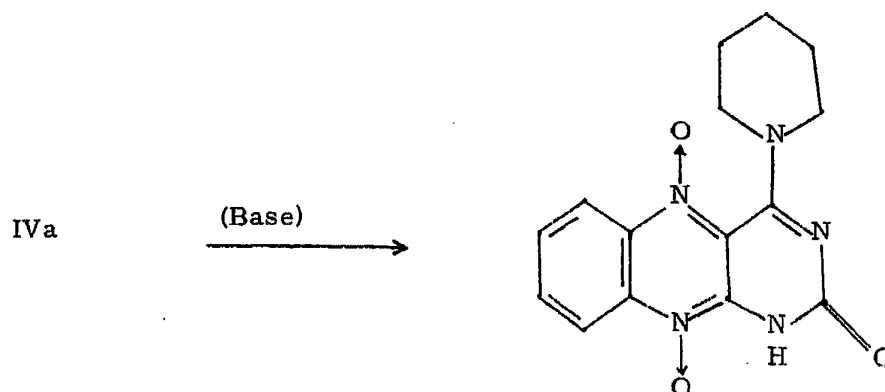
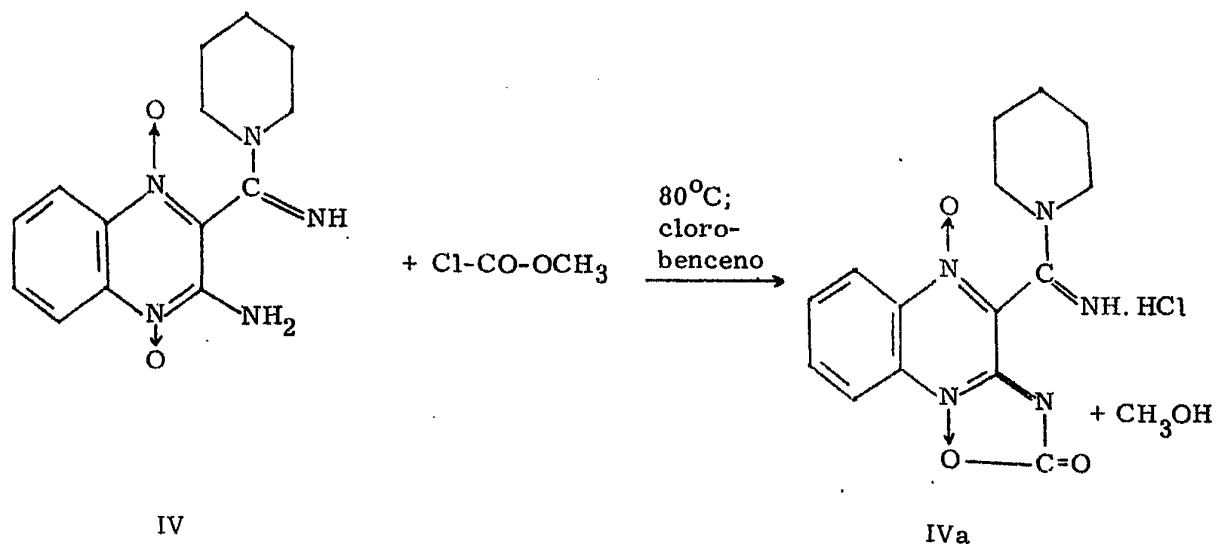
do no queda conservada (Compárese: Aromatic Amine Oxydes, by E.Ochai, Elsevier Publishing Comp., New York (1967). 259).

Si, como sustancias de partida, el compuesto de la fórmula III y el fosgeno, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:

5.



Si, como sustancias de partida, se aplican el compuesto de la fórmula IV y es éster metílico de ácido clorofórmico, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:



- En la fórmula II, los radicales alquilo eventualmente sustituidos R^1 y R^2 son preferiblemente grupos alquilo de cadena recta o ramificada con preferiblemente 1 a 6, particularmente 1 a 4 átomos de carbono. A título de ejemplo, sean citados los radicales metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, iso- y tér-butilo. Los radicales alquilo pueden contener uno o varios, preferiblemente uno o dos sustituyentes. Sustituyentes son preferiblemente grupos alcoxi, con preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono. A título de ejemplo,
- 5.



sean mencionados los radicales metoxi, etoxi, n- e iso-propoxi, n-, iso- y ter-butoxi.

5. Los sistemas de anillo heterocíclicos formados por R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno de amina, contienen 5, 6 ó 7 miembros de anillo. Estos sistemas de anillo pueden contener, como heteroátomos ulteriores, un átomo de oxígeno que, en el caso de un anillo de 6 miembros, se encuentra preferiblemente en la posición para con relación al átomo de nitrógeno. A título de ejemplo, sean citados los anillos de
10. pirrolidina, piperidina y morfolina.

- De preferencia, se emplean compuestos de la fórmula II, en los cuales R^1 y R^2 pueden ser iguales o distintos y representan metilo o etilo o en los cuales R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno de amina forman un anillo de pirrolidina o de morfolina o un grupo hexametenimino.
- 15.

- Como sales de amidinas II, de preferencia, entran en consideración sales con ácidos inorgánicos, tales como los hidrohalegenuros, por ejemplo hidrocloreuros e hidrobromuros e hidroyoduros, preferiblemente hidrocloreuros e hidrobromuros, particularmente los hidrocloreuros.
- 20.

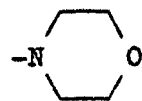
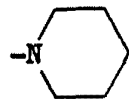
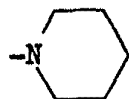
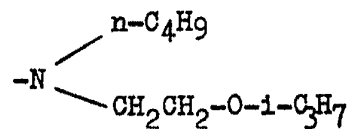
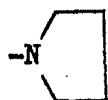
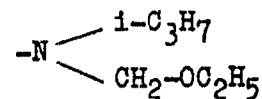
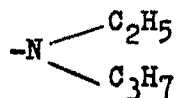
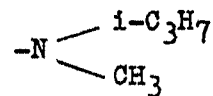
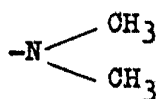
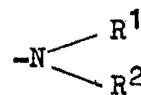
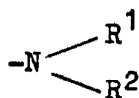
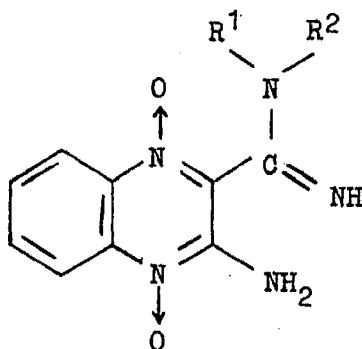
- Los grupos alquilo en los ésteres alquílicos de ácido clorofórmico empleados, contienen preferiblemente 1 a 6, particularmente 1 a 4 átomos de carbono. A título de ejemplo, sean mencionados los ésteres metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, ter-butílico, n-pentílico, isopentílico, n-hexílico o isohexílico.
- 25.

- Las amidinas de la fórmula II aplicables según el invento, son obtenidas en forma conocida por reacción de di-N-óxido de 2-amino-3-ciano-quinoxalina con aminas secundarias en presencia de un disolvente orgánico inerte a temperaturas de
- 30.



unos 30° a unos 100°C (compárese: Patente británica No. 1.170.387).

Como ejemplos sean citados



Los ésteres alquílicos de ácido clorofórmico aplicables según la invención son conocidos.



5. Como diluyentes entran en consideración en la reacción de las amidinas de la fórmula II con fosgeno o ésteres alquílicos de ácido clorofórmico, todos los disolventes orgánicos inertes, preferiblemente disolventes orgánicos no polares, por ejemplo hidrocarburos alifáticos y aromáticos, tales como nafta, benceno, tolueno, clorobenceno o diclorobenceno.

10. La reacción de las amidinas de la fórmula II con ésteres alquílicos de ácido clorofórmico o fosgeno, es llevada a cabo a temperaturas entre unos 20°C y unos 100°C, preferiblemente entre 60° y 80°C.

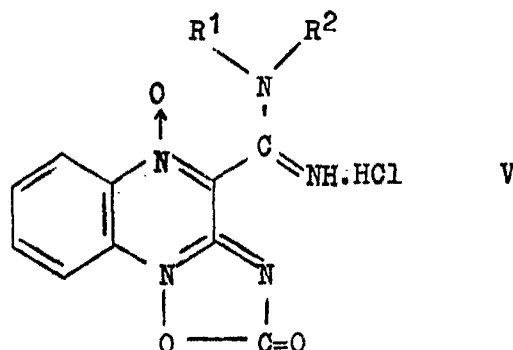
La reacción de las amidinas de la fórmula II con fosgeno o ésteres alquílicos de ácido clorofórmico, puede ser realizada a la presión normal, pero también a una presión elevada. Por lo general, se trabaja a la presión normal.

15. En la realización de la reacción de las amidinas de la fórmula II con fosgeno o ésteres alquílicos de ácido clorofórmico, por mol de amidina de la fórmula II, se aplica convenientemente por lo menos aproximadamente 1 mol de fosgeno o éster alquílico de ácido clorofórmico. De preferencia se aplican aproximadamente 1 mol hasta aproximadamente 10 moles de fosgeno o 1 a 2 moles de éster alquílico de ácido clorofórmico.

20. El procedimiento según la invención es llevado a cabo preferiblemente como sigue: Se suspende la amidina de la fórmula II o su sal, preferiblemente su hidrohalegeno, particularmente su hidrocloreuro, en uno de los diluyentes arriba citados y a una temperatura entre aproximadamente 60° y aproximadamente 80°C se introduce fosgeno en la suspensión, respectivamente a la suspensión se agrega el éster alquílico de ácido clorofórmico. Con esto se forma un nuevo producto intermedio

25. aislable de la fórmula general (V)

30.



en la cual R^1 y R^2 tienen los significados arriba indicados.

El producto intermedio de la fórmula (V) ya sea es aislado según métodos usuales, por ejemplo por filtración a succión y se lo hace reaccionar con una base o sea se la hace reaccionar con una base sin aislamiento previo.

5.

En ésto, como bases orgánicas, entran en consideración todas las aminas alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas primarias, secundarias y terciarias, tales como por ejemplo metilamina, dimetilamina, trietilamina, piperidina y piridina. Como bases inorgánicas, pueden encontrar hidróxidos alcalinos y alcalino-térreos, carbonatos alcalinos y alcalino-térreos y carbonatos de álcali e hidrógeno y carbonatos de metales alcalino-térreos e hidrógeno, tales como por ejemplo NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$, Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, K_2CO_3 , $KHCO_3$.

10.

15.

Si el producto intermedio de la fórmula (V) es aislado antes de la reacción con una base, al mismo para la reacción se disuelve preferiblemente en agua y/o un disolvente orgánico polar, preferiblemente en un alcohol alquílico de bajo peso molecular, tal como por ejemplo metanol, etanol, n- e iso-propanol y/o n-, iso- y ter-butanol, y se le agrega aproximadamente 1 mol de la base. La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre unos -10° y unos $+50^\circ C$, preferiblemente entre unos 20° y $30^\circ C$. Los compuestos de la fórmula I se precipitan y pueden ser recogidos por filtración a succión.

20.



5. Si el producto intermedio de la fórmula (V) se hace reaccionar, sin aislamiento, con una base, es recomendable eliminar, por ejemplo por calentamiento o mediante una corriente de aire, el fosgeno en exceso eventualmente presente en la mezcla de reacción (reacción de compuesto de la fórmula II con fosgeno). La mezcla entonces es mezclada con agua (de preferencia, en aproximadamente la misma cantidad que aquella del disolvente orgánico) y por cada mol del compuesto aplicado de la fórmula II, se agrega aproximadamente 1 mol de la base.

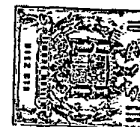
10. La reacción del producto intermedio de la fórmula (V) con la base es realizada a temperaturas entre unos -10° y unos $+50^{\circ}\text{C}$, preferiblemente aproximadamente 20° y aproximadamente 30°C . El producto de reacción de la fórmula general I es aislado según los métodos usuales, por ejemplo por filtración a succión.

15. Los compuestos de la fórmula I pueden ser transformados en las sales de la manera usual. Como sales de los compuestos de la fórmula I, sean mencionados preferiblemente tales con ácidos fisiológicamente tolerables. Ejemplos de tales ácidos son los ácidos halogenhídricos, tales como por ejemplo el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, particularmente el ácido clorhídrico, además, el ácido fosfórico, los ácidos carboxílicos e hidroxicarboxílicos mono- y bifuncionales, tales como por ejemplo los ácidos acético, maleico, succínico, fumárico, tartárico, cítrico, sórbico, láctico, 1,5-naftalin-disulfónico.

20. Las nuevas sustancias activas (bases libres y ácidos) muestran fuertes propiedades quimioterapéuticas, particularmente propiedades antibacterias. Su eficacia se extiende so



- bre bacterias grampositivas y gramnegativas, pudiendo mencionarse, a título de ejemplo, las siguientes familias de bacterias, especies de bacterias y clases de bacterias: Enterobacteriaceae, por ejemplo Escherichiae, particularmente Escherichia coli, Proteae, por ejemplo Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Proteus morgani, Proteus rettgeri, Klebsiella, por ejemplo Klebsiella pneumoniae, Salmonelleae, Pseudomonodaceae, por ejemplo Pseudomonas aeruginosa, cocos, particularmente estafilococos, por ejemplo Staphylococcus aureus, estreptococos, por ejemplo Streptococcus pyogenes, enterococos, por ejemplo Streptococcus faecalis, micoplasma, por ejemplo Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis. La buena eficacia de los nuevos compuestos permite su aplicación en la medicina humana y en la medicina veterinaria.
- 5.
- 10.
15. Para la medicina humana se proveen, como indicaciones, particularmente infecciones generales provocadas por bacterias grampositivas y gramnegativas, así como por micoplasmas e infecciones de las vías urinarias derivativas, y para la medicina veterinaria, las infecciones generales provocadas por bacterias grampositivas y gramnegativas, así como por micoplasmas. Especialmente sean mencionadas las infecciones de las vías respiratorias de aves, particularmente de pollitos y la mastitis de vacas.
- 20.
25. Las nuevas sustancias activas pueden encontrar aplicación como tales o bien en combinación con sustancias de vehículo sólidas, semisólidas o líquidas inertes atóxicas farmacéuticamente tolerables. Como formas de administración en combinación con diversas sustancias de vehículo inertes atóxicas, entran en consideración pastillas, grageas, cápsulas,
30. píldoras, granulados, supositorios, soluciones, suspensiones



y emulsiones acuosas, emulsiones, suspensiones y soluciones no acuosas, jarabes, pastas, ungüentos, cremas, lociones, polvos y similares. El término "sustancia de vehículo" incluye diluyentes, aditamentos y agentes auxiliares de formulación sólidos, semisólidos y líquidos.

5.

El compuesto o los compuestos terapéuticamente activos deben estar presentes en la formulación preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,1 a 99,5 %, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total.

10.

Como sustancias de vehículo sólidas, semisólidas o líquidas, a título de ejemplo, sean mencionadas:

15.

Agua, disolventes orgánicos atóxicos, tales como parafinas (por ejemplo fracciones de aceite mineral), aceites vegetales (por ejemplo aceite de maní/aceite de sésamo), alcoholes (por ejemplo alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol); polvos minerales naturales (por ejemplo, caolines, arcillas, talco, creta),

20.

polvos minerales sintéticos (por ejemplo ácido silícico altamente disperso, silicatos); azúcares (por ejemplo azúcar en bruto, lactosa y glucosa); emulsivos, tales emulsivos no ionógenos y aniónicos (por ejemplo ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, éteres de polioxietileno y alcoholes grasos, sulfonatos alquílicos y arílicos), agentes dispersantes (por ejemplo lignina, lejías de desecho de sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y sulfato laurílico de sodio).

25.

Estas sustancias pueden ser empleadas en la formulación individualmente o bien en combinación.

30.

En el caso de la administración oral, las pastillas,



- gráneas, cápsulas, granulados, soluciones y preparaciones similares naturalmente, además de las mencionadas sustancias de vehículo, pueden contener también aditivos, tales como citrato de sodio y fosfato dicálcico, agentes edulcorantes, colorantes y/o correctivos de sabor.
5. Forman parte del invento también preparaciones farmacéuticas, que constan de uno o varios compuestos de la fórmula I y/o sus sales o que contienen por lo menos uno de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales, estando presente la sustancia activa en forma de unidades de dosificación.
10. Esto significa que la preparación se presenta en forma de partes o piezas individuales de las cuales cada una contiene una unidad de dosificaciones o 2, 3 ó 4 unidades de dosificación o una mitad, una tercera o una cuarta parte de una unidad de dosificación. En el caso de que fuera conveniente para la administración, las preparaciones pueden contener o constar también de otros múltiplos u otras fracciones de una unidad de dosificación.
15. Los nuevos compuestos pueden estar presentes en las formulaciones también en mezcla con otras sustancias activas.
20. Las nuevas sustancias activas pueden ser aplicadas en forma usual.
- La aplicación procede preferiblemente por administración oral o parenteral.
25. Por lo general, se ha comprobado ser ventajoso administrar, en el caso de infecciones generales, cantidades de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 200 mg/kg de peso de cuerpo cada 24 horas para obtener resultados eficaces. Eventualmente, sin embargo, puede ser necesario que uno se aparte de
30. las dosis indicadas, y es decir, en dependencia del tipo y del



peso de cuerpo del objeto a tratar, de la clase y de la gravedad de la enfermedad, del tipo y de la formulación y de la administración del medicamento, así como del tiempo o del intervalo a que se hace la administración.

5. Así, en algunos casos, puede ser suficiente una cantidad menor que la cantidad mínima indicada, mientras que en otros casos, ha de sobrepasarse al límite superior indicado. Para la aplicación en la medicina humana y veterinaria se provee el mismo margen de dosificación.

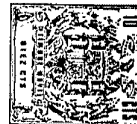
10. Los nuevos compuestos pueden ser aplicados también para la estimulación del crecimiento y para el mejoramiento del aprovechamiento de los alimentos en animales, particularmente en la cría de animales jóvenes y de ganado cebado, por ejemplo terneros, lechones y pollitos.

15. La administración de los compuestos puede efectuarse con los alimentos o preparaciones especiales de alimentos, mediante preparaciones que contienen vitaminas y/o sales minerales o bien con el agua para beber.

20. La administración de los nuevos compuestos con los alimentos, respectivamente con las preparaciones alimenticias y/o con el agua para beber, permite evitar infecciones o tratar infecciones provocadas por bacterias tanto gramnegativas, como también grampositivas y por micoplasmas, y además puede atribuir a un crecimiento de los animales y a un mejor aprovechamiento de los alimentos por los animales. Como ejemplos de las enfermedades frecuentes de animales que causan un daño económico considerable y que pueden ser evitadas o tratadas por la administración de los nuevos compuestos con los alimentos o con el agua para beber, además de las infecciones generales, pueden mencionarse la infección de bronquios de polli-

25.

30.



tos y la mastitis de vacas.

Los nuevos compuestos son agregados a los alimentos o al agua para beber, preferiblemente en una concentración de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 ppm.

5. El mezclamiento de las nuevas sustancias activas con los alimentos y/o el agua para beber, así como la preparación de concentraciones de alimentos y de preparaciones conteniendo vitaminas y/o sustancias minerales con la aplicación de las nuevas sustancias activas proceden según los métodos usuales.

10.

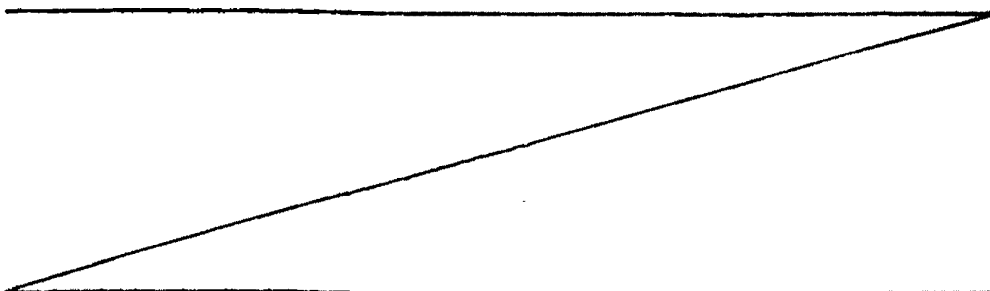
La fuerte eficacia antibacterica de los compuestos de la fórmula I obtenibles según la invención, surge de los siguientes ensayos in vitro (Tabla 2).

15.

Las concentraciones mínimas de inhibición fueron determinadas en ensayos de dilución en serie. De cada clase de gérmenes se emplearon 10^5 bacterias por ml de caldo de cultivo. Como caldo de cultivo sirvió un medio de cultivo completo. La temperatura de incubación era de 37°C y el tiempo de incubación era de 18, respectivamente 24 horas.

20.

La DE_{100} con una sola administración oral de los compuestos de los Ejemplos 1, 5 y 6 en ratones blancos infectados intraperitonealmente con *Staphylococcus aureus* 133, era de aproximadamente 150 mg de sustancia activa por kg de peso de cuerpo.





T A B L A 2

Concentración mínima de inhibición en γ /ml de caldo de cultivo

Compues- to del Ejemplo No.	Strep- tococ- cus pyoge- nes W	Staphy- lococ- cus au- reus Flensun- gen	Escherichia coli N 14	A 261	Pseudomo- nas aeru- ginosa Bonn	N 1	Proteus vulgaris	Klebsiella K 10	8085	Aeromo- nas li- quefaciens
1	0,6	2,5	1,25	2,5	100	100	1,25	10	5	1
2	1,25	1,25	5	10	-	100	2,5	10	2,5	1
5	10	15	100	100	-	-	100	100	100	10
6	10	5	10	-	-	-	100	15	15	1

	Clostridium tetani	botuli- num	Alkali genes faeca- lis	Pasteu- rella multo- cida	Borde- tella bron- chisep- tica	Mycoplasma gallisep- ticum MS	bovirhine S 6	granu- larum
1	100	0,1	1	1	10	10	10	0,1
2	0,1	1	100	0,1	10	1	10	0,1
5	100	10	100	10	100	100	100	10
6	100	0,1	1	1	10	10	10	0,1

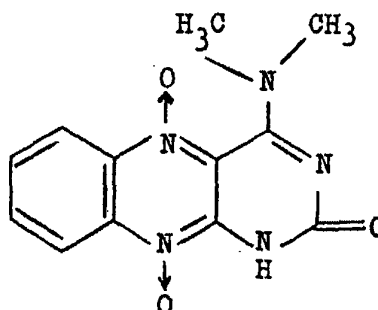
Ahora se explicará el procedimiento según la invención en base a los siguientes ejemplos:

402410

- 17 -



Ejemplo 1:



- 24,7 g (0,1 mol) de amidina de la fórmula II, en la cual R¹ y R² representan metilo, se suspenden en 125 ml de benceno y en la suspensión se distribuye ácido clorhídrico gaseoso hasta la saturación. Subsiguientemente, a 80°C durante 2 horas en la suspensión se hace entrar fosgeno. El producto intermedio amarillo obtenido de la fórmula V, en que R¹ y R² representan metilo, es recogido por succión y suspendido en 150 ml de etanol y en la suspensión se distribuyen 10 g de trietilamina, formándose una solución de color violeta rojiza, de la cual al cabo de cierto tiempo se precipitan cristales rojos de 5,10-dióxido de 1,2-dihidro-2-oxo-4-dimetilamino-pirimido-[4,5-b]-quinoxalina.

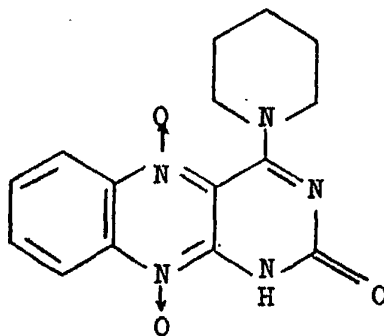
Rendimiento: 26 g (95 %). P.f. = 227°C (descomposición),

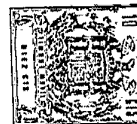
15. Análisis: C₁₂H₁₁N₅O₃(273)

calculado: C 52,7 % H 4,0 % N 25,3 %

encontrado: C 54,4 % H 4,5 % N 25,0 %

Ejemplo 2:





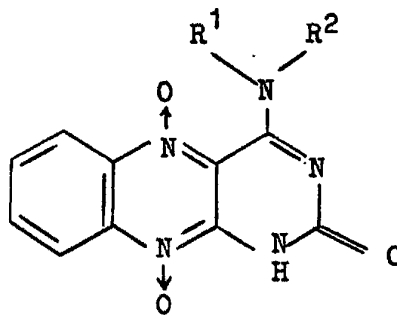
- Se agitan 14,3 g (0,05 moles) de amidina de la fórmula II, en la cual R¹ y R² conjuntamente con el átomo de nitrógeno de amina forman un anillo de piperidina, durante 8 horas a 80°C en 150 ml de clorobenceno conjuntamente con 6,5 g de éster metílico de ácido clorofórmico. Subsiguientemente se recoge por filtración a succión y se disuelve el producto intermedio obtenido en lejía sódica diluida. Con la acidulación con ácido acético se obtienen 9 g (58 % de la teoría) de 5,10-dióxido de 1,2-dihidro-2-oxo-4-piperidino-pirimido-[4,5-b]-quinoxalina como cristales rojos que, después de la cocción en alcohol, funden a 264°C con descomposición.

Análisis: C₁₅H₁₅N₅O₃(313)

calculado: C 57,5 % H 4,8 % N 22,3 %

encontrado: C 57,5 % H 5,2 % N 22,1 %

15. En forma análoga a los Ejemplos 1 y 2, pueden obtenerse:



Ejemplo No	N	R ¹ R ²	color	punto de descomposición °C	rendimiento (% de la teoría)
3		$\begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{N} \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	pardo rojizo	188-89	83
4			pardo rojizo	188	68

402410

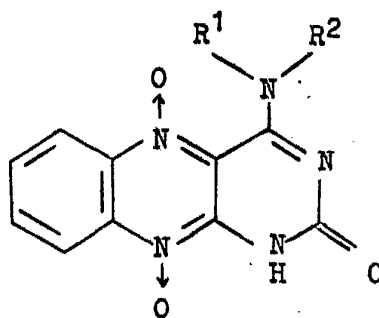
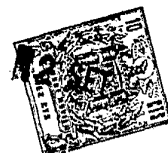
- 19 -



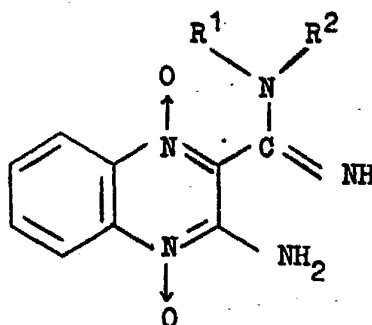
Ejemplo No	$\begin{array}{l} \diagup R^1 \\ N \\ \diagdown R^2 \end{array}$	color	punto de descompo- sición °C	rendimiento. (% de la teo- ría)
5		pardo rojizo	193-95	71
6		rojo	184-85	79

- N O T A -

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 7 de mayo de 1971, bajo el número P 21 22 571.8, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: **PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE QUINOXALINA**, caracterizándose por lo siguiente:
15. 1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de quinoxalina, en especial 5,10-di-N-óxidos de 1,2-dihidro-2-oxo-4-dialquilamino-pirimido-[4,5-b]-quinoxalinas, de fórmula



5. en la cual R^1 y R^2 pueden ser iguales o distintos y representan radicales alquilo eventualmente sustituidos o en la cual R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno de amina forman un anillo de 5 a 7 miembros que puede contener oxígeno como heteroátomo ulterior, y sus sales, caracterizado porque se hacen reaccionar amidinas de fórmula general

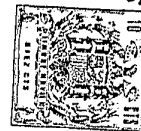


10. en la cual R^1 y R^2 tienen los significados arriba definidos, o sus sales con fosgeno o ésteres alquílicos de ácido clorofórmico en un diluyente dentro del margen de temperatura de unos 20° a unos 100°C y los compuestos obtenidos, eventualmente después de su aislamiento, se hacen reaccionar con una base en presencia de un diluyente a temperaturas entre unos -10° y unos $+50^{\circ}\text{C}$, y de la base libre obtenida de la fórmula I eventualmente se prepara una sal.

15.

2ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de

402410 - 21 -



12 SET. 1972

quinoxalina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

5.

Madrid 12 SET. 1972

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ ACEBO Y MUÑOZ
por el Encargado L. García Fernández