

437053

P.- 60.353

2 33410 CASE
5553

16 MAYO 1975

Int. Cl. CO7D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR QUINOKALIN-2-CARBO
XAMIDA-1,4-DIOXIDOS SUSTITUIDOS EN LA POSICION 3"

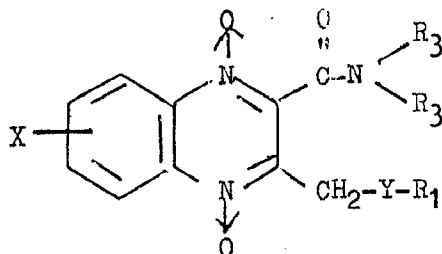
(Clase Internacional CO7D)

P- 60353

Esta invención se relaciona con quinoxalin-2-carboxamida-1,4-dióxidos 3-substituidos que son agentes antibacterianos útiles para el control de varios microorganismos patogénicos y como activadores de crecimiento de los animales.

Se conocen en el arte anterior varios análogos de los compuestos de la presente invención como siendo útiles para dichos objetos. Los ejemplos típicos de estos análogos del arte anterior se dan a conocer en la Patente Norteamericana Número 3,644,360. Aún cuando estos análogos del arte anterior tienen actividad útil para los objetos manifestados, se ha encontrado que exhiben ciertos efectos secundarios tóxicos cuando se usan, por ejemplo, en alimentos para animales. Inesperadamente se ha encontrado que los compuestos de la presente invención exhiben una reducción inesperada notable en estos efectos secundarios y por lo tanto pueden usarse con un mayor grado de seguridad o en cantidades mayores para un control más rápido de los microorganismos patogénicos y/o como activadores de crecimiento de los animales.

Se ha encontrado que una serie de quinoxalin-2-carboxamida-1,4-dióxidos 3-substituidos son agentes antibacterianos valiosos. Estos compuestos tienen la fórmula:



en donde X es un sustituyente en la posición 6 o 7 tal como hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, trifluometilo, metilo, sulfuro de alquilo inferior, sulfóxido de alquilo inferior o sulfona de alquilo inferior; Y es S, SO o SO₂; R₁ es alquilo inferior substituido con hidroxilo, alcoxi inferior, amino, mono (alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, alcóxicarbonilo inferior, carbamilo, mono (alquilo inferior)carbamilo, di(alquilo inferior)carbamilo, halógeno, mercapto, sulfo, sulfuro de alquilo inferior, sulfóxido de alquilo inferior, sulfona de alquilo inferior, acetoxi, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, N-(alquilo inferior)piperazino, N-hidroxil(alquilo inferior)piperazino, N-(alcanoilo inferior)piperazino N-(alcanoilo inferior)piperazino o N-carbo(alcoxi inferior)piperazino; R₂, cuando se toma separa-

damente es hidrógeno o alquilo inferior; R_3 , cuando se toma separadamente es hidrógeno, fenilo, alquilo inferior o alquilo inferior substituído en donde el substituyente es amino, mono(alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, pirrolidino, piperidino, morfolino, N-(alquilo inferior)-piperazino, N-hidroxi(alquilo inferior)piperazino, N-(alcancilo inferior)piperazino, N-carbo(alcoxi inferior)piperazino, pirrolo, perazino, imidazolidino, hidroxi, alcoxi inferior, tio(alquilo inferior)carboxi, carbo(alcoxi inferior), carbamilo, mono(alquilo inferior)carbamilo, di(alquilo inferior)carbamilo, alcanciloxi inferior o alcancilamino inferior, y R_2 y R_3 , cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados, forman un grupo pirrolo, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, N-(alquilo inferior)piperazino, N-hidroxi(alquilo inferior)piperazino, N-(alcancilo inferior)piperazino o N-carbo(alcoxi inferior)piperazino y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos en donde por lo menos uno de R_1 y R_3 es alquilo inferior substituído en donde el substituyente es un grupo básico.

Mediante los términos alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanciloxi inferior y alcancilo inferior se quiere dar a entender aquellos grupos alquilo, alcoxi, alcanciloxi y alcancilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, es decir aquellos que se preparan convenientemente de materiales de

partida fácilmente obtenibles.

Los compuestos de esta invención son compuestos antibacterianos efectivos tanto in vitro como in vivo. Además, los compuestos que se describen en la presente son activadores efectivos para el crecimiento de los animales, particularmente para cerdos y aves de corral.

Los compuestos especialmente preferidos de la presente invención incluyen aquellos de la fórmula anterior mente citada en donde X es hidrógeno, Y es S, SO o SO₂, R₁ es alquilo inferior substituído con hidroxí y R₂ y R₃ cada uno es hidrógeno o alquilo inferior. Entre estos, un grupo especialmente preferido incluye aquellos en donde R₂ es hidrógeno y R₃ es metilo. Un grupo especialmente preferido dentro del último grupo incluye aquellos en donde Y es SO₂ y R₁ es hidroxietilo. Otro grupo especialmente preferido dentro del último grupo incluye aquellos en donde Y es SO₂ y R₁ es hidroxietilo. Otro grupo especialmente preferido dentro del último grupo incluye aquellos en donde Y es S y R₁ es hidroxietilo.

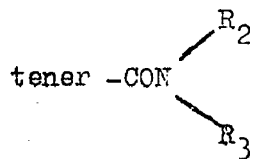
Un grupo especialmente preferido de los compuestos incluye aquellos en donde R₁ es alquilo inferior substituído con di(alquilo inferior)amino, Y es SO₂, X es hidrógeno, R₂ es hidrógeno o alquilo inferior y R₃ es hidrógeno, alquilo inferior, o alquilo inferior substituído en donde el substituyente es di(alquilo inferior)amino, hidroxí o alcoxi inferior.

**POOR
QUALITY**

Un compuesto particularmente preferido es el compuesto en donde R_1 es 3-piperidinopropilo. Y es SO_2 , R_2 es hidrógeno, R_3 es metilo y X es hidrógeno.

Los compuestos de esta invención en donde Y es S pueden prepararse a través de cualquier vía de amida o a través de la vía de éster. La vía de amida involucra (1) la bromación (o cloración) del compuesto de 2-metilo correspondiente para producir el derivado de bromo (o cloro)metilo correspondiente, (2) la conversión del derivado de bromo (o cloro) metilo en el compuesto de metilo de trimetilamonio correspondiente y (3) la reposición del grupo de trimetilamonio mediante $-SR_1$. El compuesto de 2-carboxamida-1,4-dióxido sustituido con $3-CH_2SR_1$ resultante pueda luego oxidarse para proporcionar los compuestos de $3-CH_2-SOR_1$ o $3-CH_2SO_2R_1$ correspondientes. En vez de los pasos (2) y (3) anteriores es también posible reemplazar directamente el grupo bromo(o cloro) del sustituyente de bromo (o cloro) metilo con $-SR_1$.

La vía de éster involucra (1) la bromación (o cloración) del éster de alquilo del 1,4-dióxido del ácido carboxílico de 3-metil-2-quinoxalina, de preferencia el éster de metilo para producir el derivado de bromo (o cloro) metilo correspondiente, (2) la reposición del grupo bromo con el grupo $-SR_1$ y (3) la amidación del último compuesto para ob-



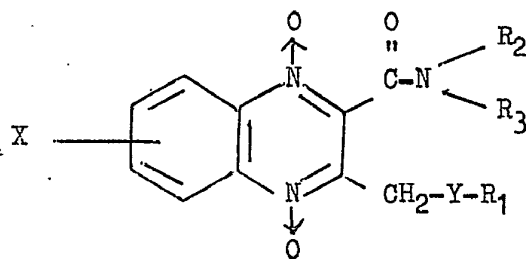
como el sustituyente en la posición 2.

Si el sustituyente en la posición 3 deseado es $-\text{CH}_2\text{SOR}_1$ o $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_1$, entonces el éster de alquilo del 1,4-dióxido del ácido 2-quinoxalincarboxílico sustituido con $3-\text{CH}_2\text{SR}_1$ se óxida para obtener el sustituyente en la posición 2 deseado y el sulfóxido o sulfona resultante se amida en el producto deseado.

Los materiales de partida sustituido con 3-metilo para la vía de amida son bien conocidos en el ramo y pueden obtenerse de acuerdo con los métodos dados a conocer en la Patentes Norteamericanas Números 3,557,109 y 3,644,360 y varias patentes y publicaciones que se incorporan en la presente por referencia. Los materiales de partida sustituidos con 3-metilo para la vía de éster son también conocidos en el ramo y pueden prepararse de acuerdo con lo dado a conocer en la Patente Norteamericana Número 3,753,987 y varias patentes y publicaciones que se incorporan en la presente por referencia.

La vía de amida anteriormente descrita para preparar los compuestos de esta invención se señala más específicamente a continuación y se ilustra esquemáticamente a continuación en el Cuadro A y la vía de éster anteriormente descrita se ha ilustrado esquemáticamente en el Cuadro B que se presentará a continuación.

Un aspecto de la invención estriba en un procedimiento para preparar un compuesto

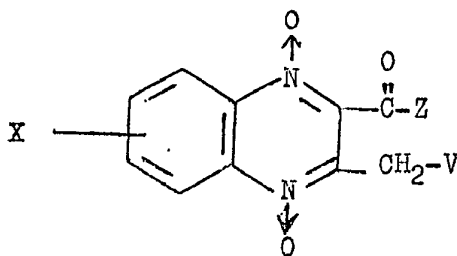


...I

en donde X es un sustituyente en la posición 6 o 7 y es hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, trifluometilo, metilo, sulfuro de alquilo inferior, sulfóxido de alquilo inferior o sulfona de alquilo inferior; Y es S, SO o SO₂; R₁ es alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alcoxi inferior, amino, mono(alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, alcocarbonylo inferior, carbamilo, mono(alquilo inferior)carbamilo, di(alquilo inferior)carbamilo, halógeno, mercapto, sulfuro, sulfuro de alquilo inferior, sulfóxido de alquilo inferior, sulfona de alquilo inferior, acetoxi, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, N-(alquilo inferior)piperazino, N-hidroxi-(alquilo inferior)piperazino, N-(alcanoilo inferior)piperazino o N-carbo(alcoxi inferior)piperazino; R₂, cuando se toma separadamente es hidrógeno o alquilo inferior; R₃ cuando se toma separadamente es hidrógeno, fenilo, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido en donde el sustituyente es amino, mono(alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, pirrolidino, piperidino, morfolino, N-(alquilo

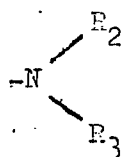
inferior) piperazino, N-hidroxi(alquilo inferior) piperazino, N-(alcanoilo inferior) piperazino, N-carbo(alcoxi inferior) piperazino; pirrolo, piperazino, imidazolidino, hidroxi, alcoxi inferior, tio(alquilo inferior), carboxi, carbo(alcoxi inferior), carbamilo, mono(alquilo inferior) carbamilo, di(alquilo inferior) carbamilo, alcanoiloxi inferior o alcanoilamino inferior y R_2 y R_3 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados, forman un grupo pirrolo, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, N-(alquilo inferior) piperazino, N-hidroxi(alquilo inferior) piperazino, N-(alcanoilo inferior) piperazino o N-carbo(alcoxi inferior) piperazino; y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y aquellos compuestos en donde por lo menos uno de R_1 y R_3 es alquilo inferior sustituido en donde el sustituyente es un grupo básico;

caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



...I'

en donde V es Cl, Br, $N^+(CH_3)_3Cl^-$ o $N^+(CH_3)_3Br^-$ cuando Z es



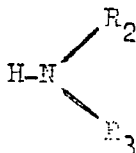
en donde R_2 y R_3 son como se ha definido en lo que

antecede, o V es Cl^- o Br cuando Z es -O-alquilo inferior y X es como se ha definido en lo que antecede, con un compuesto de la fórmula



en donde R_1 es como se ha definido en lo que antecede, en presencia de hidróxido de sodio o potasio acuoso y en cualquier orden y cuando se requiera,

(i) hacer reaccionar el compuesto formado de esta manera en donde Z es -O-alquilo inferior y X y R_1 son como se ha definido en lo que antecede, con un compuesto de la fórmula:

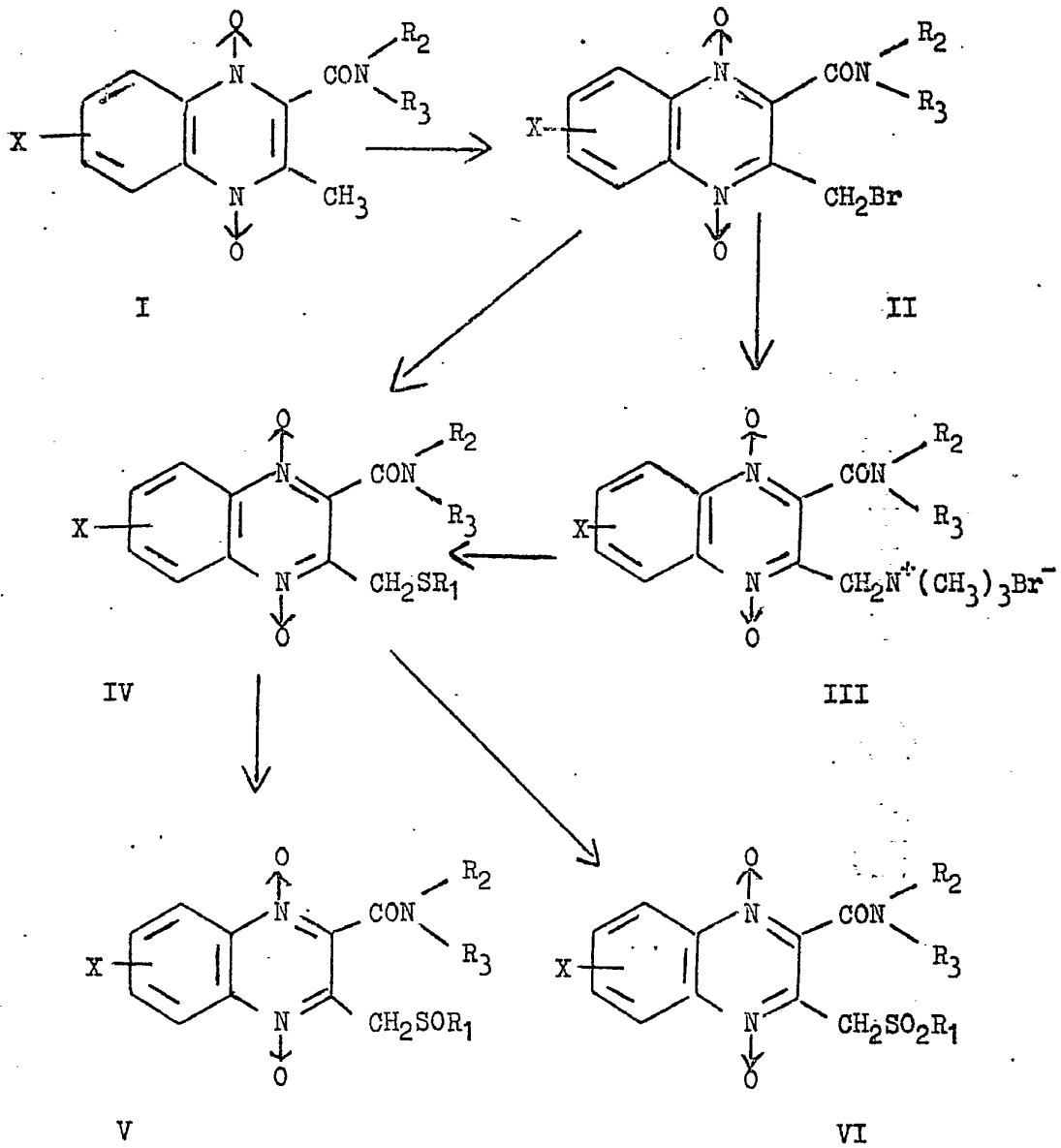


y/o

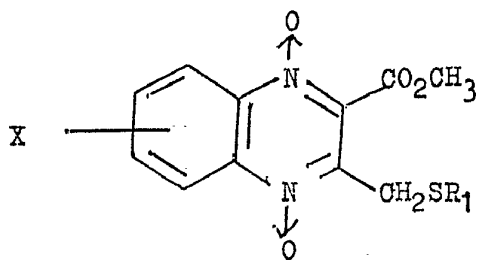
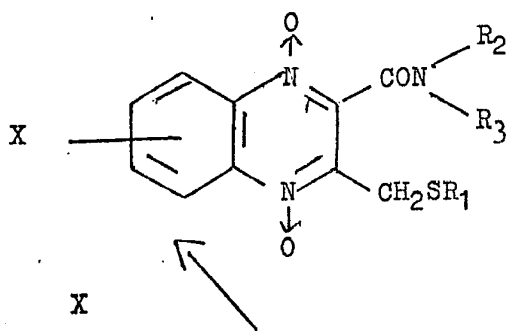
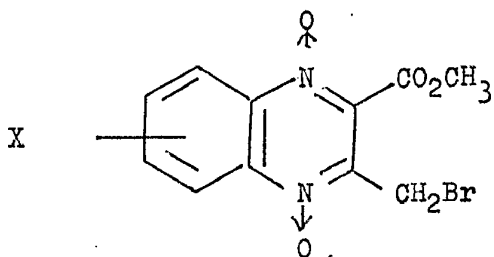
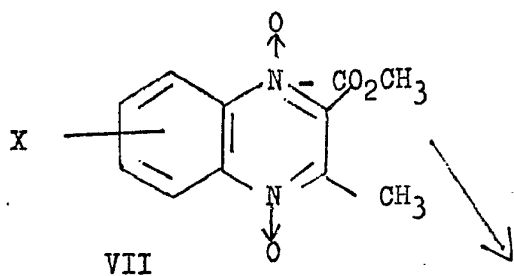
(ii) hacer reaccionar el compuesto formado de esta manera con un agente oxidante apropiado para formar un compuesto de la Fórmula I', en donde Y es -SO- o -SO₂ y X, R_1 , R_2 y R_3 son como se ha definido en lo que antecede, y si se desea formar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos en donde por lo menos uno

de R_1 y R_3 es alquilo inferior substituido en donde el substituyente es un grupo básico.

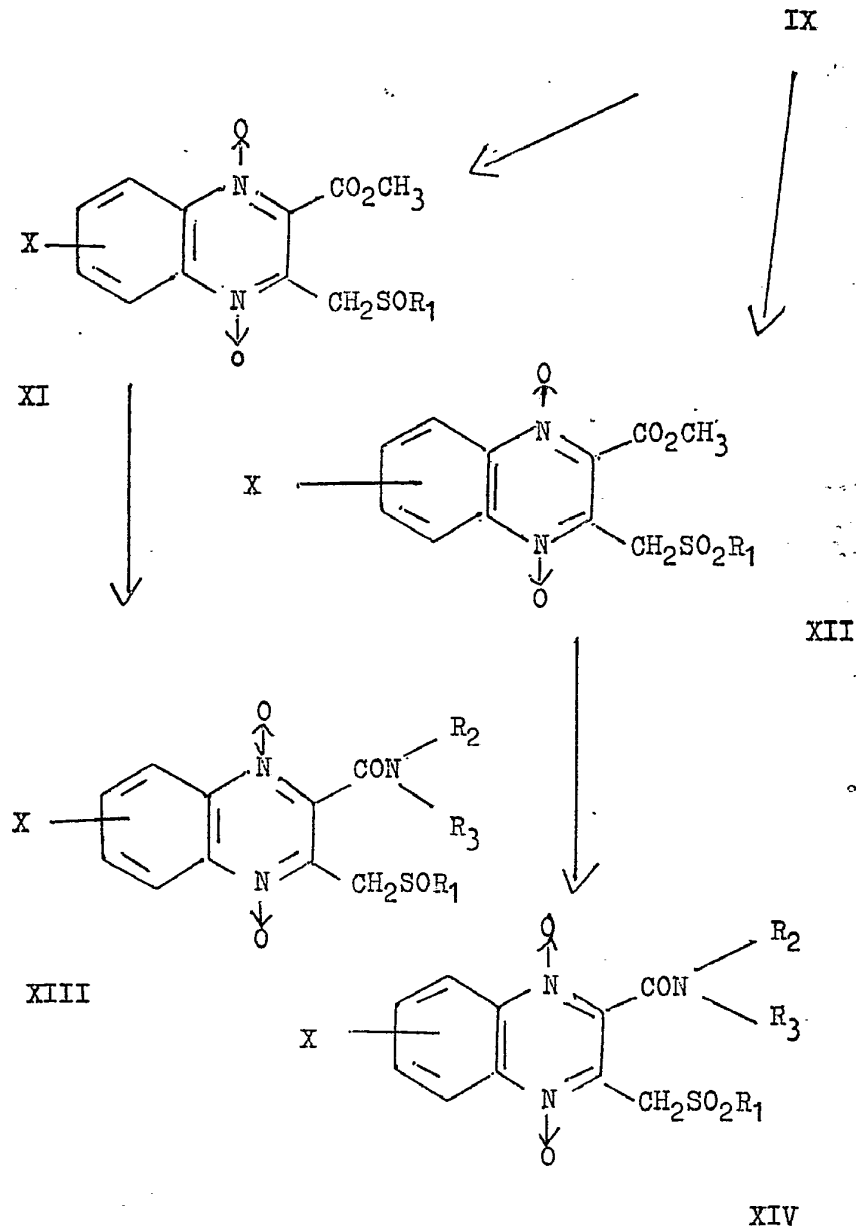
CUADRO A - VIA DE AMIDA -



CUADRO B. - VIA DE ESTER



CUADRO B (continuación)



Los materiales de partida, I, para la vía de amida se convierten en los compuestos sustituidos 3-bromo (o cloro) en bromo y cloro moleculares que son agentes especialmente convenientes para usarse. Un procedimiento consiste de mezclar de 1 a 2 proporciones molares de I y halógenar el agente en cloroformo u otro solvente clorado tal como cloruro de metileno, tetracloruro de carbono y clorobenceno. Además, los solventes tales como los ácidos fórmico y acético pueden usarse asimismo. La reacción por lo general se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20° a 120°C., de preferencia a temperatura de aproximadamente 60 a 100°C., durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas.

Los derivados de trimetilamonio, III, se preparan tratando el compuesto de 3-bromo (o cloro) metilo apropiado, II, con trimetilamina. Esta reacción se lleva a cabo en un diluyente solvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida, etanol, benceno, xileno, cloroformo, dioxano o tetrahidrofurano,

a temperaturas de aproximadamente 20° a aproximadamente 100°C., de preferencia de aproximadamente 20 a 60°C. La trimetilamina se hace burbujear hacia la mezcla agitada del diluyente y el reactivo II apropiado hasta que la mezcla se sature. La reacción exotérmica se lleva a cabo durante de aproximadamente 1/2 a aproximadamente 4 horas y el producto se recupera mediante filtración o evaporación del diluyente.

La reposición del grupo de trimetilamonio mediante $-SR_1$ se logra haciéndolo reaccionar con el mercaptano apropiado (R_1SH) en presencia de un hidróxido de sodio o potasio acuoso. El mercaptano se mezcla con un sistema de dos fases de hidróxido de sodio o potasio acuoso y un solvente orgánico tal como cloroformo y luego el compuesto sustituido con trimetilamonio, III, se añade seguido por agitación durante de 1 a aproximadamente 4 horas. La fase del solvente orgánico se separa y el compuesto sustituido con $3-CH_2SR_1$, IV, se recupera mediante remoción del solvente. El último compuesto que puede convertirse en el compuesto sustituido con $3-CH_2SOR_1$ correspondiente, V, o con el compuesto sustituido con $3-CH_2SO_2R_1$, VI, mediante oxidación con permanganato de potasio, un peróxido orgánico o un per-ácido orgánico tal como ácido peracético, perftálico, perbenzóico o m-cloroperbenzóico. El último perácido es especialmente útil puesto que se remueve fácilmente el ácido m-clorobenzóico, el subproducto. La oxidación se lleva a cabo en un solvente tal

como cloroformo o cloruro de metileno a temperaturas de aproximadamente 0° a aproximadamente 30°C. hasta que se consumen de uno a dos equivalentes (dependiendo de si se desea el derivado de sulfinilo o sulfonilo) del agente oxidante. Es ventajoso cuando se produce el derivado de sulfinilo para usar proporciones equimolares de reactivos a fin de evitar reducir al mínimo la oxidación adicional. Se usa por lo general un exceso de 5 a 10 por ciento del agente oxidante cuando el derivado de sulfonilo es el producto deseado.

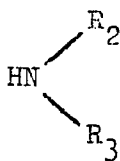
Un procedimiento alternativo que puede emplearse en la vía de amida involucra la conversión directa del reactivo de 3-bromometilo, II, en el compuesto sustituido con 3-CH₂SR₁, IV. Este procedimiento involucra disolver o formar una suspensión espesa del material de partida, II, en un solvente orgánico tal como cloroformo, añadiendo por lo menos una cantidad equimolar de un mercaptano de la fórmula R₁SH seguido por la adición de un agente ligador de ácido tal como trietilamina a un régimen que controla apropiadamente la reacción exotérmica. Después de la reacción, se recupera el producto deseado, IV.

Los materiales de partida, VII, para la vía de éster se convierten en los compuestos sustituidos con 3-bromo (o cloro) metilo correspondientes, VIII, mediante halogenación directa, siendo agentes especialmente convenientes para usarse el bromo y cloro molecular. Un procedimiento involucra

introducir bromo (o cloro) en una suspensión espesa de VII en un solvente miscible en agua tal como dimetilformamida, agitar la mezcla de reacción hasta que se complete la reacción y luego extraer el producto, VIII con un solvente tal como cloroformo y recuperar el producto del cloroformo.

La conversión del intermedio VIII en el intermedio IX involucra la reposición del bromo con SR_1 y puede lograrse mediante varios procedimientos diferentes. Una opción involucra la adición por gotas de trietilamina a una mezcla equimolar de VIII y R_1SH en un solvente tal como cloroformo y la recuperación del producto deseado, IX, de la capa de cloroformo después de lavarse con agua. La segunda opción es semejante a la primera pero involucra el uso de un exceso del reactivo R_1SH y la substitución del exceso de diisopropiletilamina. De conformidad con esta opción, no es necesaria la adición por gotas. La recuperación del producto deseado es igual que aquella que se describe en relación con la primera opción. La tercera opción es igual que la primera con la excepción del uso de un medio de reacción tal como metanol y la substitución de una base inorgánica tal como hidróxido de sodio o de potasio por la trietilamina. Se introduce inicialmente la cantidad requerida de la base inorgánica.

La conversión del intermedio IX en el producto final X es mediante amidación con un reactivo de la fórmula:



y se lleva a cabo de manera convencional introduciendo los reactivos en un solvente apropiado tal como agua, metanol o acetonitrilo. Desde luego debe emplearse un exceso del reactivo de amina y la reacción por lo general continua a un régimen suficiente para permitir que repose a temperatura ambiente.

La conversión del intermedio IX en el intermedio XI y XII se lleva a cabo mediante el mismo método descrito en lo que antecede para convertir IV en V o VI en la vía de amida. Los intermedios XI y XII luego pueden convertirse respectivamente en los productos finales XIII y XIV mediante amidación tal y como se describe inmediatamente en lo que antecede.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención que contienen un grupo básico se preparan mediante métodos bien conocidos para aquellas personas expertas en el ramo. Un método conveniente consiste de disolver la base libre en un solvente apropiado, v. gr. acetona, agua, un alcohol inferior tal como etanol o isopropanol, que contiene el ácido deseado al cual se añade subsecuentemente el ácido deseado. Las sales se recuperan mediante filtración, precipitación con un no solvente, mediante evaporación del sol-

vente o en el caso de soluciones acuosas, mediante liofilización. De esta manera pueden prepararse el sulfato, nitrato, fosfato, acetato, propionato, butirato, citrato, gluconato, benzoato, pamoato, amonato, tartrato, 3-hidroxi-2-naftoato, el sulfosalicilato y otras sales.

Los productos de esta invención son notablemente eficaces para tratar una amplia variedad de microorganismos patogénicos y por lo tanto son útiles como agentes antimicrobianos industriales por ejemplo en el tratamiento de aguas, el control de cieno, la conservación de la pintura y la conservación de la madera así como para objetos de aplicación tópica como desinfectantes.

Para usarse in vitro, v. gr. para aplicación tópica, frecuentemente será conveniente revolver el producto seleccionado con un portador farmacéuticamente aceptable tal como aceite vegetal o mineral o una crema emoliente. De manera semejante, pueden disolverse o dispersarse en portadores o solventes líquidos tales como agua, alcohol, glicoles o mezclas de los mismos u otros medios inertes farmacéuticamente aceptables, es decir medios que no tienen efecto perjudicial en el ingrediente activo. Para dichos objetos, generalmente será aceptable emplear concentraciones de los ingredientes activos de aproximadamente 0.01 por ciento hasta aproximadamente 10 por ciento en peso basándose en la composición total.

Los compuestos descritos en la presente en contraste

**POOR
QUALITY**

con la actividad gramnegativa usual de los quinoxalin-di-N-óxidos, exhiben actividad de espectro amplio, es decir actividad contra bacterias tanto gramnegativas como grampositivas tales como Staphylococcus aureus, Streptomyces pyogenes Escherichia coli y Pasturella multocida.

Cuando se usan en vivo para dichos objetos, estos compuestos novedosos pueden administrarse oral o parenteralmente, v. gr. mediante inyección subcutánea o intramuscular a una dosificación de aproximadamente un miligramo por kilogramo hasta aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo. Los vehículos apropiados para inyección parenteral pueden ser acuosos tales como agua, salina isotónica, dextrosa isotónica, solución de Ringer o no acuosas tales como aceites grasos de origen vegetal (semilla de algodón, aceite de cacahuata, maíz, ajonjolí), dimetilsulfóxido y otros vehículos no acuosos que no interferirán con la eficiencia terapéutica de la preparación y que no son tóxicos en el volumen o proporción usado (glicerol, propilenglicol, sorbitol). Además, las composiciones apropiadas para preparaciones extemporáneas de las soluciones antes de la administración pueden elaborarse ventajosamente. Dichas composiciones pueden incluir diluyentes líquidos, por ejemplo propilenglicol, carbonato de dietilo, glicerol, sorbitol, etcétera; agentes amortiguadores, hialuronidas, anestésicos locales y sales inorgánicas para proporcionar las propiedades

farmacológicas deseables. Estos compuestos pueden también combinarse con varios portadores inertes farmacéuticamente aceptables incluyendo diluyentes sólidos, vehículos acuosos, solventes orgánicos no tóxicos en la forma de cápsulas, pastillas, comprimidos, trociscos, mezclas secas, suspensiones, soluciones elixires y soluciones o suspensiones parenterales. Por lo general, los compuestos se usan en varias formas de dosificación a niveles de concentración que varían de aproximadamente 0.5 por ciento a aproximadamente 90 por ciento en peso de la composición total. Otros métodos incluyen mezclarse con alimentos para animales, con la preparación de concentrados de alimentos y complementos de alimentos y soluciones o suspensiones diluidas, v. gr. una solución al 0.1 por ciento para usarse como agua de beber.

La adición de un nivel bajo de uno o más de los quinoxalin-2-carboxamida-1,4-dióxidos de 3-substituidos descritos en la presente a la dieta de animales saludables tanto rumiantes como no rumiantes, de manera tal que estos animales reciben el producto a través de un período de tiempo prolongado a un nivel de aproximadamente un miligramo por kilogramo a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo por día, especialmente a través de una porción predominante de su período de crecimiento activo, da por resultado una aceleración del régimen de crecimiento y mejora la eficiencia de alimentación (el número de kilogramos de alimento

requeridos para producir un aumento en peso en kilogramos). Se incluye en estas dos clases de animales las aves de corral (pollos, patos, pavos), ganado vacuno, ovejas, perros, gatos, cerdos, ratas, ratones, caballos, cabras, mulas, conejos, visón, etcétera. Los efectos benéficos en el régimen de cría y eficiencia de alimentación son mayores de lo que se obtiene normalmente con dietas sucesivas completas que contienen todos los productos nutritivos, vitaminas, minerales y otros factores que se sabe que se requieren para el crecimiento saludable máximo de dichos animales. Los animales por lo tanto logran un tamaño para venta en el mercado más rápidamente y con menor cantidad de alimento.

Las composiciones alimenticias que se describen en la presente se ha encontrado que son particularmente valiosas y notables en el caso de cerdos. En algunos casos, el grado de respuesta puede variar con respecto al peso de los animales. Los productos desde luego pueden administrarse en un componente del alimento o pueden mezclarse uniformemente a través del alimento mezclado; alternativamente y tal y como se ha mencionado en lo que antecede pueden administrarse en una cantidad equivalente a través de la ración de agua del animal. Debe observarse que pueden usarse una variedad de componentes alimenticios en los alimentos nutritivamente equilibrados. Cualquier composición alimenticia para animales se puede preparar para que consista de el equilibrio nutritivo

**POOR
QUALITY**

usual de energía, proteínas, minerales y vitaminas junto con uno o más de los quinoxalin-di-N--óxidos que se describen en lo que antecede. Algunos de los distintos componentes son comúnmente granos tales como grano molido y subproductos de grano; sustancias de proteína animal tales como subproductos de carne y de pescado; mezclas de vitaminas, v. gr. mezclas de vitamina A y D, complementos de riboflavina y otros complejos de vitamina B; harina de hueso, piedra caliza y otros compuestos inorgánicos para proporcionar minerales.

Las proporciones relativas de los compuestos presentes en los alimentos y concentrados de alimentos puede variar hasta cierto grado, dependiendo del compuesto, el alimento en el cual se empleen y el animal que consuma el mismo. Estas sustancias se combinan ventajosamente en proporciones relativas de manera tal con los portadores, como para proporcionar premezclas o concentrados que pueden combinarse fácilmente con alimentos nutritivamente equilibrados normales o que pueden usarse por sí como un auxiliar para alimentos normales.

En la preparación de concentrados se puede emplear una gran variedad de portadores tales como harina de aceite de frijol de soya, harina de glutén de maíz, harina de aceite de semilla de algodón, harina de semilla de girasol, harina de aceite de linaza, harina de maíz, piedra caliza y harina de mazorca a fin de facilitar la distribución uniforme de los

materiales activos en el alimento terminado con el cual se mezcla el concentrado. El concentrado puede revestirse en la superficie si se desea con varios materiales protéicos de ceras comestibles tales como zeína, gelatina, cera microcristalina y semejantes para proporcionar una película protectora que sella o retiene los ingredientes activos. Las proporciones de la preparación de la droga en dichos concentrados son capaces de una amplia variedad puesto que la cantidad de los materiales activos en el alimento acabado puede ajustarse mezclando la proporción del concentrado apropiada con el alimento para obtener el grado deseado de complemento. En la preparación de concentrados altamente potentes, es decir premezclas, que son apropiada para combinarse por los fabricantes de alimentos para producir alimentos acabados o concentrados de menor potencia, el contenido de la droga puede variar desde aproximadamente 0.1 gramos hasta 50 gramos por 0.454 kilogramos del concentrado. Los concentrados de alta potencia pueden mezclarse por el fabricante de alimentos con portadores protéicos tales como harina de aceite de frijol de soya para producir complementos concentrados que son apropiados para alimentarse directamente a los animales. La proporción de la droga en estos complementos puede variar de aproximadamente 0.1 a 10 gramos por 0.454 kilogramos del complemento. Se proporciona un concentrado particularmente útil mezclando dos gramos de la droga con 0.454 kilogramos

de piedra caliza o 0.454 kilogramos de piedra caliza y harina aceite de frijol de soya (1:1). Pueden añadirse a los concentrados en circunstancias apropiadas otros complementos dietéticos tales como vitaminas, minerales, etcétera.

Los concentrados descritos pueden también añadirse a los alimentos de los animales para producir un alimento acabado, equilibrado nutritivamente que contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 125 gramos de los compuestos descritos en la presente por tonelada del alimento acabado. En el caso de los rumiantes, el alimento acabado debe contener proteína, grasa, fibra, carbohidrato, vitaminas y minerales cada uno de ellos en una cantidad suficiente para llenar los requisitos nutritivos del animal para el cual el alimento se ha destinado. La mayoría de estas sustancias están presentes en materiales de alimentos naturales tales como alfalfa, heno, o harina, maíz triturado, avena entera, harina de aceite de frijol de soya, ensilaje de maíz, mazorcas de maíz molidas, salvado de trigo y melaza seca. Se añaden frecuentemente harina de huesos, piedra caliza, sal yodada y minerales de traza para complementar los minerales y urea necesarios para proporcionar nitrógeno adicional.

Como es bien sabido por aquellas personas expertas en el arte, los tipos de dietas son extremadamente variables dependiendo del objeto, tipo y operación de alimentación, especies, etcétera. Las dietas específicas para los varios

objetos se enumeran por Morrison en el Anexo de "Alimentos y Alimentación", Morrison Publishing Company, Clinton, Iowa, 1959. En el caso de animales no rumiantes tales como cerdos, un alimento apropiado puede contener de aproximadamente 50 a 80 por ciento de granos, de 3 a 10 por ciento de proteína animal, de 5 a 30 por ciento de proteína vegetal, de 2 a 4 por ciento de minerales, junto con fuentes de vitaminas complementarias.

Los datos biológicos ilustran la actividad de los compuestos representativos y ejemplos de trabajo que muestran la preparación de los compuestos representativos de la presente invención, aparecerán a continuación. En este dato biológico, y en los ejemplos de trabajo se usan para ciertos radicales abreviaciones normales. Estas incluyen: Me para metilo, Et para etilo, Pr para propilo normal, Bu para butilo normal, ϕ para fenilo y Ac para acetilo.

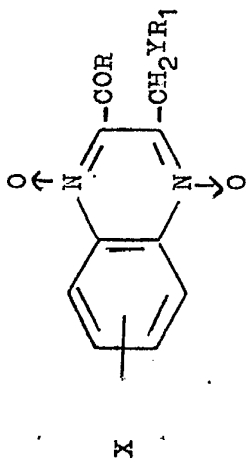
La actividad in vitro antibacteriana de los quinoxalin-1,4-dióxidos de la presente invención se demuestran mediante la técnica de dilución en serie doble convencional en Caldo de Infusión de Cerebro-Corazón (Difco). El caldo se inocular con bacterias y con el quinoxalin-1,4-dióxido de prueba y luego se incuba durante la noche bajo condiciones anaeróbicas. Al siguiente día la prueba se lee visualmente. La concentración inhibitoria mínima (CIM) del compuesto de prueba es la concentración más baja que impide la turbidez, es

**POOR
QUALITY**

decir que impide el crecimiento de microorganismos.

Al determinar la actividad in vivo de los quinoxalin-1,4-dióxidos de esta invención, el compuesto de prueba se administra a los ratones que se han infectado mediante inyección intraparenteral de un inóculo letal o mortal de bacterias patogénicas. El compuesto de prueba se administra usando un régimen de dosificación múltiple y usando la vía ya sea oral (PO) o subcutánea (SC). El inóculo de la bacteria varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 veces la cantidad necesaria para matar el 100 por ciento de los ratones bajo las condiciones de la prueba. Al final de la prueba, la actividad del compuesto se evalúa contando el número de sobrevivientes entre los animales tratados.

La actividad in vitro e in vivo de los compuestos representativos de esta invención, que se determina tal y como se ha mencionado anteriormente, se da a conocer en la siguiente tabulación para los compuestos de la fórmula:



IN VITRO

R	-Y-R ₁	CIM (mcg./ml.)	
		Strep. Pyogenes	E. Coli
NHMe	-SCH ₂ CH ₂ OH	0.781	0.781
NHCH ₂ CH ₂ OH	-SCH ₂ CH ₂ OH	12.5	50
NHPr	-SCH ₂ CH ₂ OH	6.25	25
NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	-SCH ₂ CH ₂ OH	25	50
NHCH ₂ CH ₃	-SCH ₂ CH ₂ OH	3.125	6.25
NHBu	-SCH ₂ CH ₂ OH	50	50

(a) SC = subcutáneo

(b) (PO) = el dato en paréntesis se basa en la administración oral

In VIVO

Supervivientes-SC (a)	(PO) (b)
50 mg./kg.	25 mg./kg
Strep. pyogenes	E. Coli
10/10 (6/10)	10/10
3/10 (5/10)	0/10
5/10 (3/10)	2/10
1/10 (3/10)	2/10
2/10 (2/10)	4/10
2/10 (1/10)	0/10

(c) se probó como la sal de hidroclicruo

R	-R ₁	IN VITRO			IN VIVO		
		X	CIM (mcg./ml)		Supervivientes-SC (a)		PO (b)
			Strep. pyogenes	E Coli	50 mg./kg	25 mg./kg	E. Coli
NHCH ₃	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	1.562	0.781	8/10 (4/10)	10/10	
NH(CH ₂) ₃ N(Et) ₂ (c)	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	200	> 200	1/10	5/10	
NHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ (c)	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	100	50	2/10	0/10	
NHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ (c)	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	50	100	9/10	2/10	
NHEt	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	1.562	6.25	6/10 (8/10)	9/10	
NHCH ₂ CH ₂ OH	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	25	100	3/10 (1/10)	1/10	
NHPr	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	3.125	3.125	4/10 (7/10)	2/10	
NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	12.5	100	4/10 (5/10)	0/10	
NH ₂	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	6.25	12.5	4/10 (8/10)	0/10	
NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	0.781	12.5	4/10 (0/10)	0/10	
NHCH ₂ CHOHCH ₂ OH	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	6.25	200	4/10 (7/10)	0/10	
NHBu	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	1.562	25	0/10 (4/10)	4/10	
NHCH ₂ CHOHCH ₃	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	12.5	100	0/10 (1/10)	2/10	
NHCH ₂ φ	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	0.781	200	2/10 (2/10)	2/10	

(a) SC - subcutáneo

(b) (PO) = el dato en paréntesis se basa en la administración oral

(c) se probó como la sal de hidrocloreuro

R	-R ₁	IN VITRO		IN VIVO	
		MICM (mg./ml)		Supervivientes-SC (a)	(PO) (b)
		Strep. Pyogenes	E. Coli	50 mg./kg.	25 mg./kg.
				Strep. Pyogenes	E. Coli
NHCH ₂ CH ₂ OH	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	3.125	200	0/10 (8/10)	1/10
NH(CH ₂) ₄	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	3.125	> 200	1/10 (1/10)	2/10
NHMe	-SCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	1.562	12.5	0/10 (1/10)	2/10
NHMe	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	3.125	12.5	9/10 (3/10)	7/10
NHCH ₃	-SCH ₂ CO ₂ Et	12.5	12.5	0/10 (0/10)	3/10
NHCH ₃	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ OAc	< 0.391	3.125	9/10 (7/10)	8/10
NHCH ₂ CH ₂ OH	-S(CH ₂) ₃ OAc	6.25	100	1/10 (3/10)	3/10
NHCH ₃ (c)	-SO ₂ (CH ₂) _n N(CH ₃) ₂	3.125	6.25	10/10	10/10
NHCH ₂ CH ₃	-SO ₂ (CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	1.562	12.5	10/10 (10/10)	10/10
NHCH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₃	CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	1.562	100	1/10 (0/10)	5/10
NHCH ₂ CHCH ₂ OCH ₃	CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	0.781	25	8/10 (1/10)	1/10
NHCH ₂ CH ₃	CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	< 0.39	6.25	8/10 (2/10)	1/10

(a) SC = subcutáneo

(b) (PO) = el dato en paréntesis se basó en la administración oral

(c) se probó como la sal de hidroccloruro

R	-R ₁	IN VITRO		IN VIVO	
		Strep. pyogenes	E. Coli	Supervivientes-SC ^(a)	(PO) ^(b)
		50 mg./kg.	25 mg./kg.	50 mg./kg.	25 mg./kg.
NHCH ₂ CH ₃	CH ₂ SCH ₂ CH ₂ CH ₂ OAC	3.125	25	1/10 (2/10)	0/10
NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OAC	50	200	3/10 (0/10)	0/10
NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OAC	12.5	100	2/10 (1/10)	1/10
NHCH ₂ CH ₂ OH	-SO ₂ (CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	50	50	6/10 (0/10)	0/10
NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	-SO ₂ (CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	1.562	50	10/10 (5/10)	1/10
NH ₂	-SO ₂ (CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	1.562	25	10/10 (2/10)	5/10
N(CH ₃) ₂	-SO ₂ (CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	3.125	3.125	10/10 (6/10)	10/10
NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-SO ₂ (CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	25	25	10/10 (8/10)	2/10
NH(CH ₂) ₃ CH ₃	-SO ₂ (CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	25	25	10/10 (8/10)	5/10
N(CH ₃) ₂ ^(c)	-SO ₂ (CH ₂) ₃ N(CH ₂ CH ₃) ₂	6.25	25	6/10 (1/10)	0/10
NH ₂ ^(c)	-SO ₂ (CH ₂) ₃ N(CH ₂ CH ₃) ₂	3.125	6.25	9/10 (5/10)	8/10
NHCH ₃	-SO ₂ (CH ₂) ₃ N(CH ₂ CH ₃) ₂	12.5	25	8/10 (0/10)	4/10
NHCH ₃ ^(c)	-SO ₂ (CH ₂) ₄ N(CH ₃) ₂	50	50	-	4/10
NHCH ₂ CH ₃ ^(c)	-SO ₂ (CH ₂) ₄ N(CH ₃) ₂	12.5	50	-	2/10

(a) SC = subcutáneo

(b) (PO) = el dato en paréntesis se basa en la administración oral.

(c) se probó como la sal de hidrocloreuro

IN VIVO
Supervivientes-SC (a) (PO) (b)

50 mg./kg.	25 mg./kg.
Strep. pyogenes	E. Coli

IN VITRO
CIM (mcg./ml)

Strep. pyogenes	E. Coli
-----------------	---------

R	-R ₁	X	Strep. pyogenes	E. Coli	Strep. pyogenes	E. Coli
NHCH ₃	-SO ₂ (CH ₂) ₃ N	H	3.125	6.25	-	8/10
NH ₂	-SO ₂ (CH ₂) ₃ N	H	6.25	12.5	-	5/10
N(CH ₃) ₂	-SO ₂ (CH ₂) ₃ N	H	3.125	6.25	-	8/10
NHCH ₂ CH ₃ (c)	-SO ₂ (CH ₂) ₃ N	H	12.5	50	-	6/10
NHCH ₂ CH ₃	-SO ₂ (CH ₂) ₃ N	H	12.5	25	10/10 (8/10)	6/10
NHCH ₃ (a)	-SO ₂ (CH ₂) ₃ N	H	25	25	10/10 (7/10)	0/10

(a) SC = subcutáneo

(b) (PO) = el dato en paréntesis se basa en la administración oral

(c) se probó como la sal de hidroclicuro

IN VIVO

Supervivientes-SC(a)	(PO) (b)
50 mg./kg.	25 mg./kg.
Strep. pyogenes	E. Coli

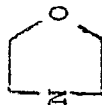
IN VIVO

CIM (mcg./ml.)	Strep. pyogenes	E. Coli
25	25	12.5
12.5	12.5	100
50	50	25
6.25	6.25	6.25
6.25	6.25	6.25

X

R₁

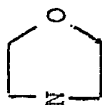
R



N(CH₃)₂

-SO₂(CH₂)₃

NH₂



-SO₂(CH₂)₃

NHCH₂CH₂N(CH₃)₂ (c)



-SO₂(CH₂)₃

NHCH₂CH₂OH



-SO₂(CH₂)₃

NHCH₃



-SO₂(CH₂)₃

NH₂



-SO₂(CH₂)₃

(a) Suboutsíneo.

(b) (20) = el dato en paréntesis se basa en la administración oral (c) se probó como la sal de hidrócloruro

0/10 (1/10)

10/10 (6/10)

-

10/10 (2/10)

10/10 (7/10)

10/10 (4/10)

2/10

2/10

4/10

2/10

10/10

10/10

1
3
1

R	-R ₁	X	IN VITRO		IN VIVO	
			CFU (mcg/ml)	Strep. pyogenes	Strep. pyogenes	Survivientes-SC (a)
NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	-SO ₂ (CH ₂) ₃ N	H	1.562	50	10/10 (10/10)	2/10
NHCH ₂ CH ₃	-SO ₂ (CH ₂) ₃ N	H	3.135	12.5	10/10 (9/10)	6/10
N(CH ₃) ₂	-SO ₂ (CH ₂) ₃ N	H	3.125	3.125	10/10 (10/10)	9/10
NHCH ₃ N(CH ₃) ₂	CH ₂ SO ₂ (CH ₂) ₄ N	H	6.25	12.5	10/10 (10/10)	9/10
NH ₂	CH ₂ SO ₂ (CH ₂) ₄ N	H	6.25	12.5	8/10	(1/10)
	CH ₂ SO ₂ (CH ₂) ₄ N	H	12.5	25	9/10	(0/10)
NHCH ₂ CH ₃	CH ₂ SO ₂ (CH ₂) ₄ N	H	6.25	12.5	4/10	(7/10)

(a) SC = subcutáneo

(b)

(PO) = los datos en paréntesis se basan en la administración oral

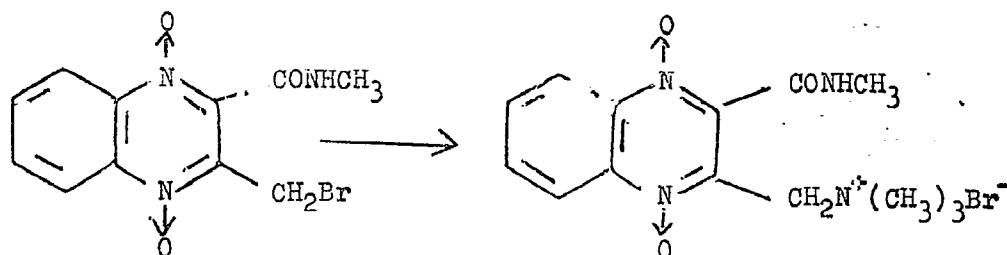
50 mg./kg.
Strep. pyogenes
E. Coli
50 mg./kg.
Shigella choleraesuis
(7/10)

34

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos representativos de la presente invención. Las designaciones en Números Romanos en los mismos corresponden a las designaciones suministradas en los Cuadros A y B, que se han presentado en lo que antecede.

EJEMPLO 1

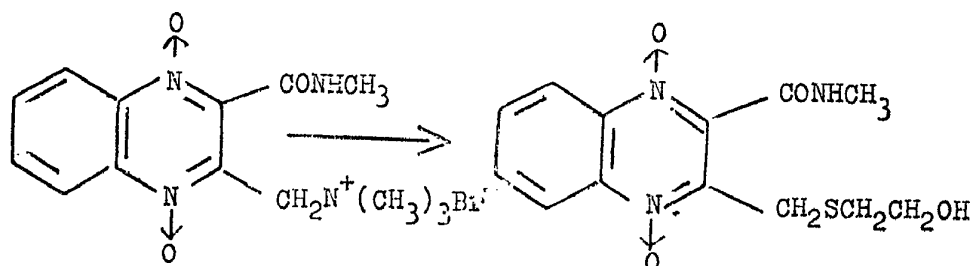
Formación de Sal (II \rightarrow III)



Una mezcla de 3-bromometil-N-metilquinoxalin-2-carboxamida-1,4-dióxido (20.0 gramos, 0.064 moles) y N,N-dimetilformamida (DMF) (200 mililitros) se agitó a temperatura ambiente y se hizo burbujear gas de trimetilamina durante media hora. La reacción exotérmica se agitó una hora adicional y el producto se recuperó mediante filtración para proporcionar 20.4 gramos (86 por ciento de rendimiento); de temperatura de fusión de 195° a 196° C.

EJEMPLO 2

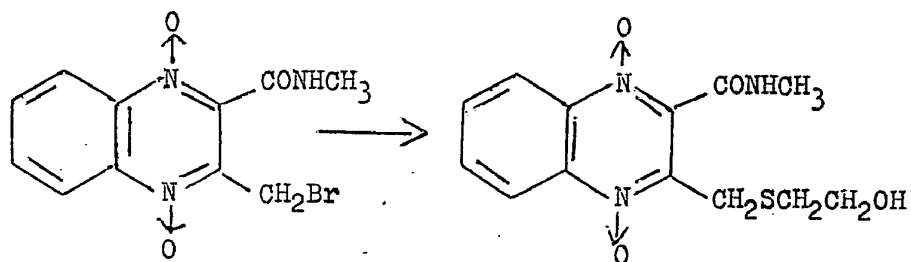
Desplazamiento de Sal (III) ——— IV)



Se añadió 2-mercaptoetanol (0.84 gramos, 0.011 moles) a un sistema de dos fases agitado de hidróxido de sodio (520 miligramos, 0.013 moles) en 20 mililitros de agua y 20 mililitros de cloroformo. A esta mezcla se añadió sal de trimetilamonio (2.0 gramos, 0.005 moles) en porciones pequeñas. Después de 20 minutos, las capas se separaron y se añadió cloroformo fresco a la mezcla de reacción acuosa. Después de 30 minutos, la operación se repitió. Las capas de cloroformo, luego se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El sólido resultante se filtró con 30 mililitros de hexano y el sólido resultante se recogió para proporcionar 0.83 gramos (rendimiento del 50 por ciento) del producto que fundía a temperatura de 160° a 164° C. El sólido se recrystalizó de éter y cloroformo caliente, para proporcionar 0.58 gramos (rendimiento de 35 por ciento); temperatura de fusión de 164° a 165° C.

EJEMPLO 3

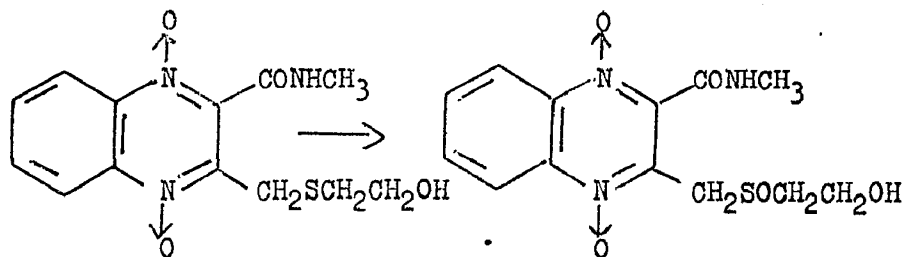
Desplazamiento (II —>IV)



La amida de bromometilo (200 gramos, 0.64 moles) se añadió a 2 litros de cloroformo en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de capacidad de 5 litros, equipado con agitador mecánico, embudo de adición y termómetro. A la suspensión espesa resultante se añadieron 2-mercaptoetanol (54 gramos, 0.70 moles) seguido por la adición por gotas de trietilamina (77.8 gramos, 0.77 moles) en 400 mililitros de cloroformo a través de un período de 30 minutos. La temperatura de la reacción exotérmica se elevó de 24° a 40° C. Después de agitar la mezcla de reacción durante dos horas a temperatura ambiente, no quedaba material de partida de acuerdo con un análisis de cromatografía de capa delgada. La mezcla se enfrió hasta temperatura de 15° C., y el sólido se recogió mediante filtración por succión y se lavó con dos porciones de 200 mililitros de éter. El sólido se recrystalizó de 1 litro de agua caliente para rendir 119 gramos (61 por ciento) de agujas de color amarillo, de temperatura de fusión de 170° a 171° C.

EJEMPLO 4

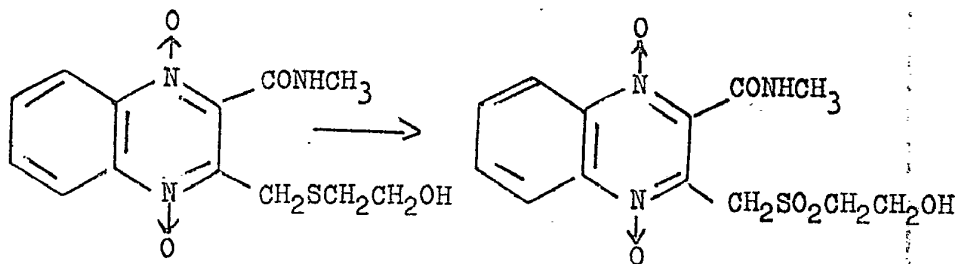
Oxidación de Sulfuro en Sulfoxido (IV — V)



Una solución de 9.4 gramos (0.0465 moles) de ácido m-cloroperbenzóico en 75 mililitros de cloroformo se añadió por gotas a una solución de 14.4 gramos (0.0465 moles) de sulfuro de éster en 100 mililitros de cloroformo. Después de una hora, la mezcla de reacción se añadió por gotas a 1.1 litros de éter de dietilo y se precipitó un sólido de color amarillo. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó bien con 50 mililitros de éter de dietilo y 100 mililitros de hexano y se secó.

EJEMPLO 5

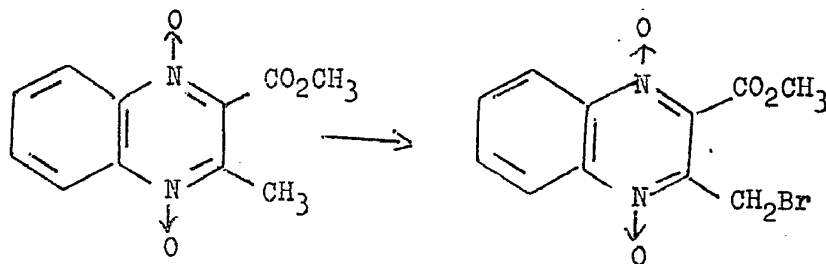
Oxidación de Sulfuro en Sulfona (IV — VI)



A una suspensión espesa de 76 gramos (0.245 moles) de sulfuro de amida en 900 mililitros de cloroformo se añadieron, en pequeñas porciones 109 gramos (0.539 moles) de ácido *m*-cloroperbenzónico, al 85 por ciento. La temperatura de la reacción exotérmica se elevó de 26° a 52° C., y todo el sólido se disolvió. La solución se agitó durante una hora y luego se enfrió a temperatura de 18° a 20° C. Se precipitó un sólido de color amarillo que se recogió mediante filtración por succión, se lavó bien con 1.5 litros de éter de dietilo y se secó para rendir 75 gramos (rendimiento del 90 por ciento); de temperatura de fusión de 188° a 190° C.

EJEMPLO 6

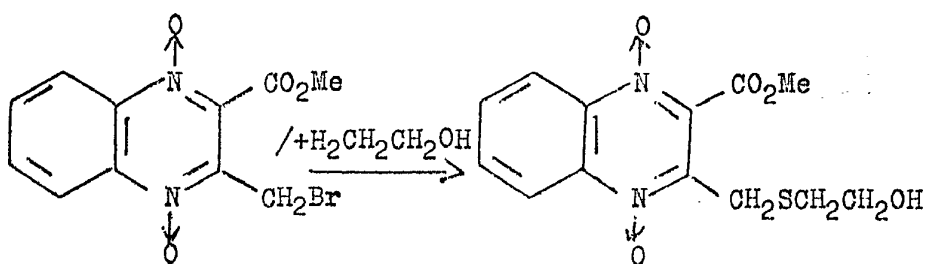
Bromación (VII — VIII)



A una suspensión espesa de 300 gramos (1.28 moles) del éster en 473 mililitros de DMF se añadieron, con agitación a través de un período de 2 horas, 64 mililitros (1.28 moles) de bromo. La reacción luego se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron 10 litros de agua de hielo y el producto se extrajo en un litro de cloroformo. La capa de cloroformo se secó y se concentró hasta formar un aceite espeso y el aceite se vació en 3 litros de éter de dietilo. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 282 gramos (70 por ciento de rendimiento) de temperatura de fusión de 122° a 124° C.

EJEMPLO 7(a)

Desplazamiento (VIII. → IX) - Opción 1

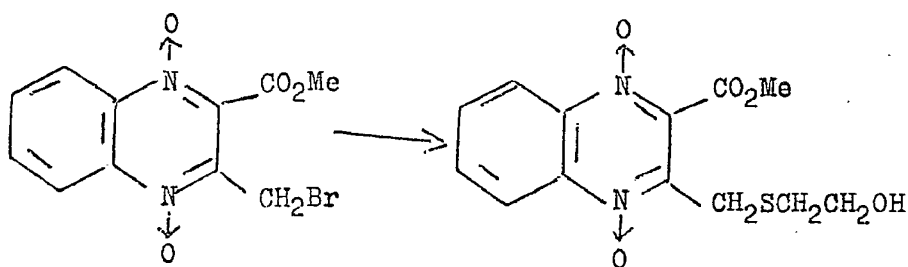


A una solución de éter de bromometilo (100 gramos, 0.32 moles) y 2-mercaptoetanol (25 gramos, 0.32 moles) en 1 litro de cloroformo se añadió por gotas una solución de tri-

tilamina (32 gramos, 0.32 moles) en 300 mililitros de cloroformo. La temperatura de la reacción se elevó hasta 48° C., y al final de un período de una hora, no quedaba material de partida, tal y como se demuestra mediante cromatografía de capa delgada. La mezcla de reacción luego se lavó dos veces con 300 mililitros de agua, una vez con 300 mililitros de NaHCO₃ al 5 por ciento y luego dos veces con 200 mililitros de agua. La solución de cloroformo luego se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta formar un aceite, 90 gramos (rendimiento de 90 por ciento). Este material se utilizó sin purificación adicional en la reacción de aminólisis (Ejemplos 10(a) y 10(b)).

EJEMPLO 7(b)

Desplazamiento (VIII → IX) - Opción 2

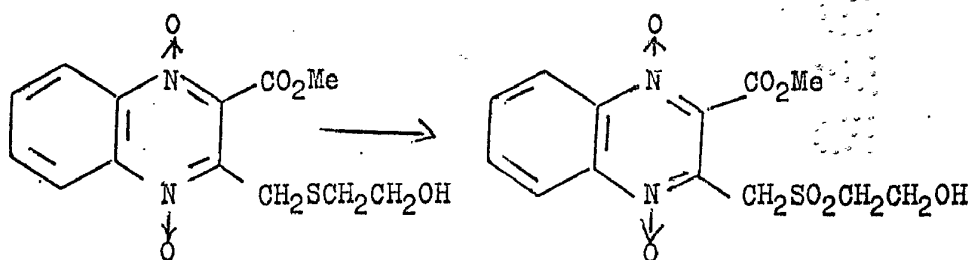


A una solución de 21.7 gramos (0.06 moles) de éster de bromometilo en 250 mililitros de cloroformo, se añadieron primero 6.7 mililitros (0.09 moles) de 2-mercaptoetanol y en

segundo lugar se añadieron 11.6 gramos (0.09 moles) de diisopropiletilamina. Después de 1.5 horas la mezcla de reacción se lavó tres veces con 200 mililitros de una solución al 5 por ciento de bicarbonato de sodio y dos veces con 200 mililitros de agua. La capa de cloroformo se secó luego sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para proporcionar un sólido. La trituration con 300 mililitros de hexano proporcionó 20 gramos (rendimiento del 97 por ciento) de un sólido que funde a temperatura de 122° a 124° C.

EJEMPLO 8(a)

Oxidación de Sulfuro en Sulfona (IX → XII) - Opcion 1

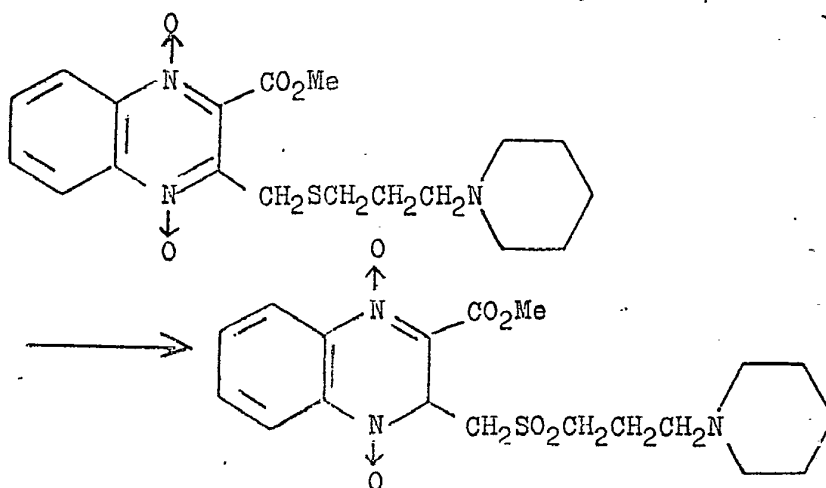


A una solución de 50 gramos (0.16 moles) de sulfuro de éster en un litro de cloroformo se añadieron en pequeñas porciones 50 gramos (0.29 moles) de ácido *m*-cloroperbenzóico al 85 por ciento. Cuando la adición se completó y la solución de cloroformo se había enfriado a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó hasta 1 litro con éter de dietilo ocasionando una separación de aceite de color amarillo.

El solvente se decantó y el aceite se cristalizó de 250 mililitros de metanol caliente, proporcionando 25.5 gramos (rendimiento de 47 por ciento); de temperatura de fusión de 129° a 131° C.

EJEMPLO 3(b)

Oxidación de Sulfuro en Sulfona (IX \rightarrow XII) - Opcion 2

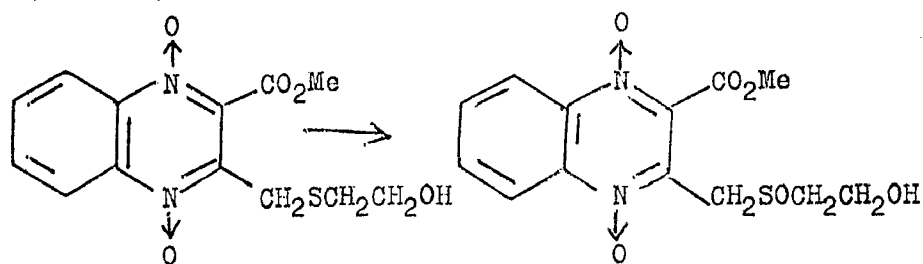


Una solución de sulfuro de éster (26 gramos, 0.067 moles) en ácido sulfúrico de concentración 2N (170 mililitros) y acetona (150 mililitros) se enfrió a temperatura de 0° C., en un baño de hielo. La solución acuosa de permanganato de potasio (22 gramos en 500 mililitros de agua) se añadió a la mezcla de reacción a través de un período de 45 minutos, mientras que la temperatura se mantenía a 5° C. Cinco minutos

después de completarse la adición, la mezcla se decoloró con peróxido de hidrógeno al 30 por ciento; el pH se mantuvo a menos de 4 con la adición de mayor cantidad de ácido sulfúrico de concentración 2N. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo (2 veces 200 mililitros) y el extracto de cloroformo se descartó. La mezcla de reacción a la cual se habían añadido 600 mililitros de cloroformo se hizo ligeramente básica de manera cuidadosa con bicarbonato de sodio sólido. La capa de cloroformo se separó y la fase acuosa se extrajo con mayor cantidad de cloroformo (2 veces 150 mililitros). Los extractos de cloroformo combinado se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron al vacío dejando un aceite de color amarillo (16.0 gramos, rendimiento del 56 por ciento). Este material se usó sin purificación adicional.

EJEMPLO 9

Oxidación de Sulfuro en Sulfóxido (IX \longrightarrow XI)

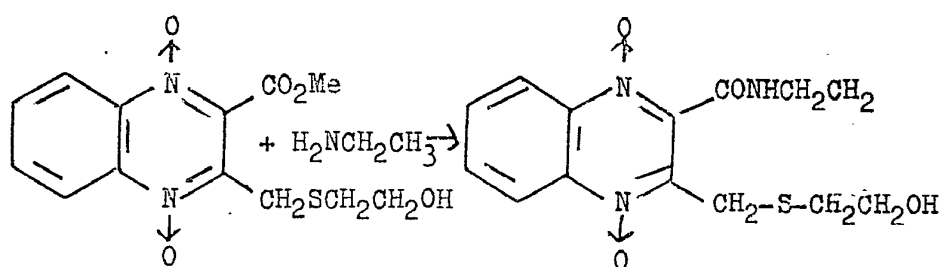


Una solución de 9.4 gramos (0.0465 moles) de ácido m-cloroperbenzónico en 75 mililitros de cloroformo se añadió por gotas a una solución de 13.8 gramos (0.0465 moles) de sul-

furo de éster en 100 mililitros de cloroformo. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se añadió por gotas a 1.1 litros de éter de dietilo y se precipitó un sólido de color a amarillo. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó bien con 50 mililitros de éter de dietilo y 100 mililitros de hexano y se secó.

EJEMPLO 10(a)

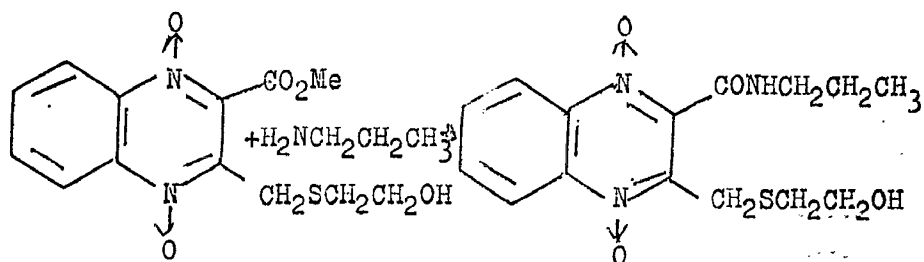
Amidación de Sulfuro (IX \rightarrow X)



Se disolvió 1.0 gramo (0.003 moles) del sulfuro de éster en 20 mililitros de una solución de 4.1 molar de etilamina en metanol. La solución se calentó levemente en un baño de vapor durante 10 minutos y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido amarillo floculento que se precipitó de la mezcla de reacción se recogió mediante filtración para proporcionar 0.64 gramos (rendimiento del 60 por ciento) que fundió a temperatura de 184° a 186° C.

EJEMPLO 10(b)

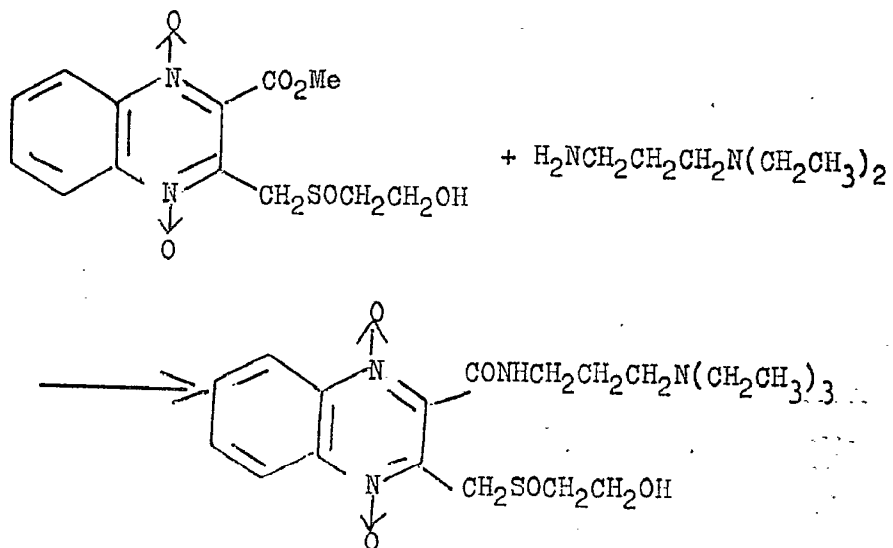
Amidación de Sulfuro (IX \rightarrow X)



A una solución de 1.0 gramo (0.003 moles) del sulfuro de éster en 20 mililitros de acetonitrilo se añadieron 3.0 gramos (0.051 moles) de propilamina y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción luego se vació en 300 mililitros de éter de dietilo. Se aisló un sólido de color amarillo, decantando el éter y triturándose con una mezcla de acetona y éter (4:1). La suspensión espesa resultante se filtró para rendir 0.35 gramos (rendimiento del 30 por ciento); temperatura de fusión de 180° a 181° C.

EJEMPLO 11

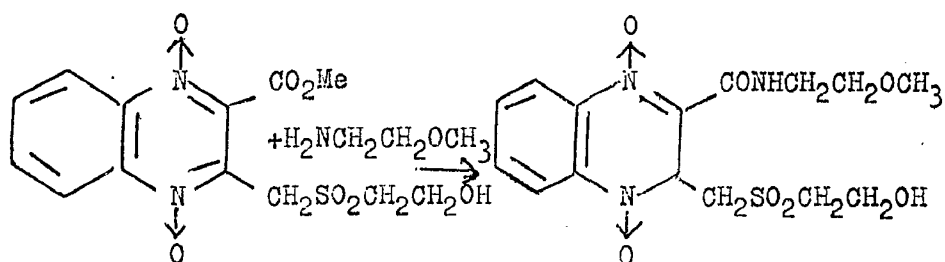
Amidación de Sulfóxido (XI — XIII)



Una solución de 1.0 gramo (3.2 milimoles) del sulfóxido de éster y 3.0 gramos (exceso considerable) de 3-dietil amino-n-propilamina en 20 mililitros de acetonitrilo se dejó reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución luego se evaporó hasta sequedad y el sólido resultante se recristalizó de acetona para rendir el producto deseado.

EJEMPLO 12

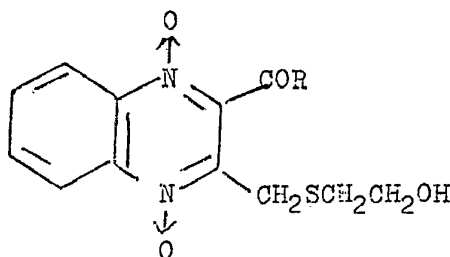
Amidación de Sulfona (XII) → XIV)



A una solución de 1.0 gramos (0.003 moles) de la sulfona de éster en 20 mililitros de acetonitrilo se añadieron 3.0 gramos (0.040 moles) de 2-metoxietilamina. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y luego se vació en 200 mililitros de éter de dietilo. El precipitado de color amarillo resultante se recogió y se lavó bien con éter de dietilo para proporcionar 0.95 gramos (rendimiento del 86 por ciento); de temperatura de fusión de 164° a 165° C.

EJEMPLO 13

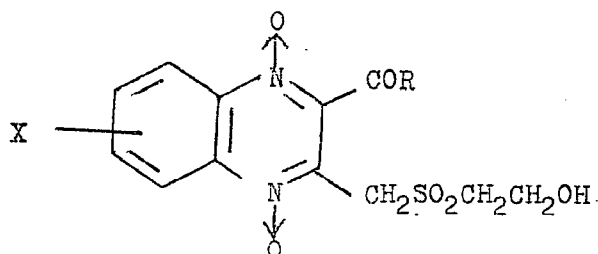
Los compuestos de la siguiente fórmula se prepararon mediante los métodos indicados:



<u>R</u>	<u>Método</u> <u>(Cuadro A ó B)</u>	<u>Temperatura de fusión °C.</u>
NHMe	II → IV	173 - 175
NHCH ₂ CH ₂ OH	IX → X	186 - 187
NHPr	IX → X	180 - 181
NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	IX → X	169 - 171
NHEt	IX → X	184 - 186
NHBu	IX → X	155 - 157

EJEMPLO 14

Los compuestos de la siguiente fórmula se prepararon mediante los métodos indicados:

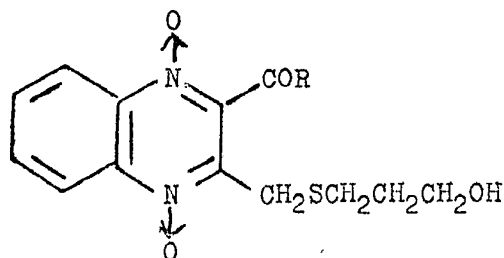


<u>R</u>	<u>X</u>	<u>Método</u> <u>(Cuadro A ó B)</u>	<u>Temp. de fusión, °C.</u>
NHMe	H	IV → VI	188 - 190
NH(CH ₂) ₃ N(Et) ₂	H	XII → XIV	182 - 185
NHCH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	H	XII → XIV	188 - 190
NHCH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	Cl	XII → XIV	185
NHEt	H	XII → XIV	174 - 176
NHCH ₂ CH ₂ OH	H	XII → XIV	198 - 199

R	X	Método (Cuadro A ó B)	Temp. de fusión, °C.
NHPr	H	XII → XIV	207 - 208
NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	XII → XIV	192 - 193
NH ₂	H	XII → XIV	223 - 225
NHCH ₂ CH ₂ OMe	H	XII → XIV	164 - 165
NHCH ₂ CHOHCH ₂ OH	H	XII → XIV	179 - 181
NHBr	H	XII → XIV	156 - 157
$\text{NHCH}_2\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}}\text{HCH}_3$	H	XII → XIV	197 - 199
NHCH ₂ Ø	H	XII → XIV	187 - 189
$\text{NH}\overset{\text{Et}}{\underset{ }{\text{C}}}\text{HCH}_2\text{OH}$	H	XII → XIV	159 - 161
NH(CH ₂) ₄ Ø	H	XII → XIV	150 - 152
NHCH ₂ CH ₂ SEt	H	XII → XIV	115 - 117
$\text{NHCH}_2\overset{\text{CH}_2\text{OMe}}{\underset{ }{\text{C}}}\text{HCH}_3$	H	XII → XIV	149 - 150

EJEMPLO 15

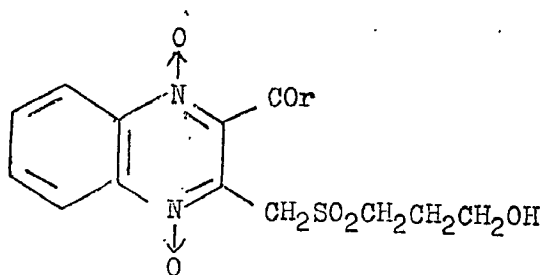
Los siguientes compuestos de la fórmula se prepararon mediante los métodos indicados:



<u>R</u>	<u>Método</u> <u>(Cuadro B)</u>	<u>Temperatura de</u> <u>Fusión, ° C.</u>
NHMe	IX → X	191

EJEMPLO 16

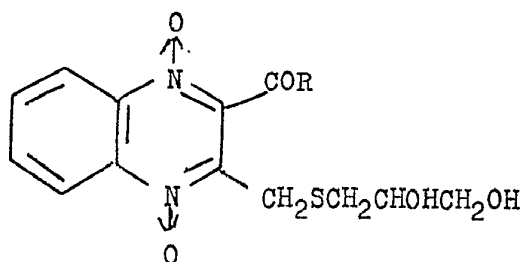
Se prepararon los compuestos de la siguiente fórmula mediante el método indicado:



<u>R</u>	<u>Método</u> <u>(Cuadro B)</u>	<u>Temperatura de</u> <u>fusión, ° C.</u>
NHMe	XII → XIV	196 - 197
NHEt	XII → XIV	166 - 168
NHCH ₂ CH ₂ OH	XII → XIV	178 - 180

EJEMPLO 17

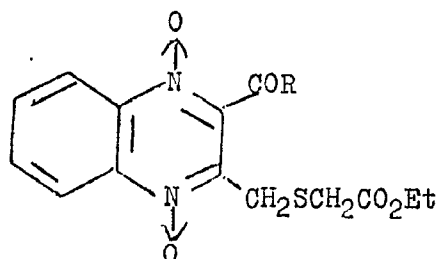
Se produjeron los compuestos de la siguiente fórmula, mediante los métodos indicados:



<u>R</u>	<u>Método</u> <u>(Método A ó B)</u>	<u>Temp. de fu-</u> <u>sión, °C.</u>
NHMe	II → IV	175 - 177
NHPr	IX → X	189 - 190
NHBu	IX → X	188 - 190

EJEMPLO 18

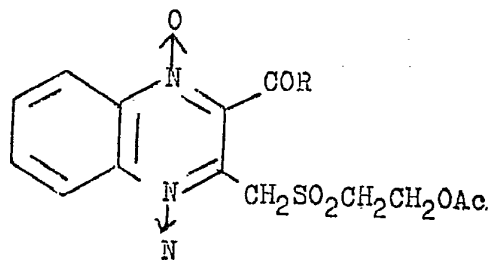
Se produjo el siguiente compuesto mediante el método indicado:



<u>R</u>	<u>Método</u> <u>(Cuadro A)</u>	<u>Temperatura</u> <u>fusión, °C.</u>
NHMe	III → IV	147 - 148

EJEMPLO 19

Se produjo el siguiente compuesto mediante el método indicado:



R
NHMe

Método
(Cuadro B)

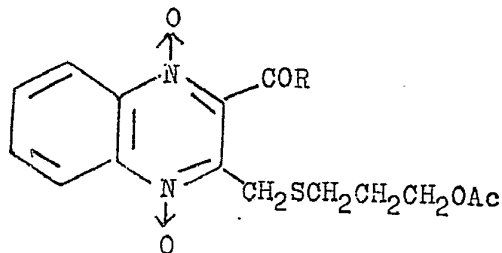
IV → VI

Temp. de
fusión, °C.

178 - 179

EJEMPLO 20

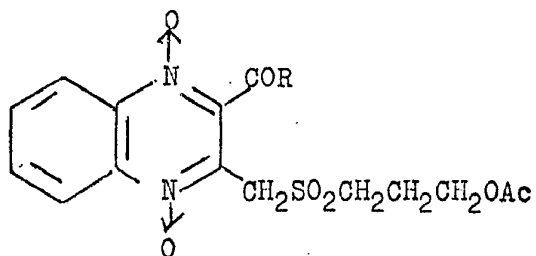
Se produjeron los siguientes compuestos mediante el método ilustrado, de la siguiente fórmula:



<u>R</u>	<u>Método</u> <u>(Cuadro B)</u>	<u>Temp. de</u> <u>fusión, °C.</u>
NHCH ₂ CH ₂ OH	IX → X	153 - 155
NHEt	IX → X	190 - 192

EJEMPLO 21

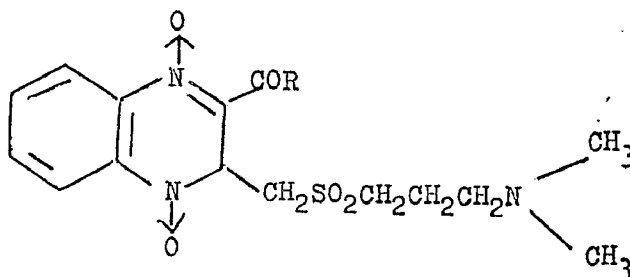
Se prepararon los compuestos de la siguiente fórmula mediante el método indicado:



<u>R</u>	<u>Método</u> <u>(Cuadro B)</u>	<u>Temp. de</u> <u>fusión, °C.</u>
NHPr	XII → XIV	159 - 161
NHBr	XII → XIV	146 - 148
NHCH ₂ CH ₂ OMe	XII → XIV	117 - 119

EJEMPLO 22

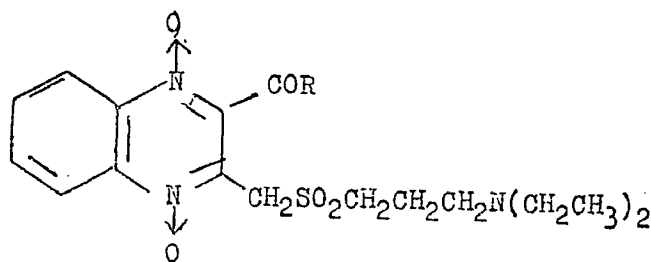
Se prepararon los siguientes compuestos mediante los métodos indicados:



R	Método (Cuadro A ó B)	Temp. de Fusión, °C.
NHMe.HCl	IV → VI	218 - 200
NHCH ₂ CH ₃	XII → XIV	145 - 147
NHCH ₂ CH ₂ OH	XII → XIV	169 - 171
NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	XII → XIV	122 - 124
NH ₂	XII → XIV	178 - 182
N(CH ₃) ₂	XII → XIV	170 - 173
NHCH ₂ CH ₃ CH ₃	XII → XIV	130 - 133
NH(CH ₂) ₃ CH ₃	XII → XIV	129 - 131

EJEMPLO 23

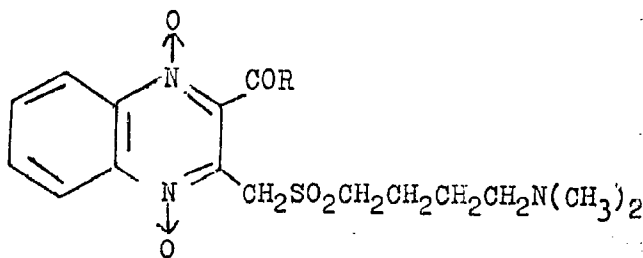
Se prepararon los siguientes compuestos mediante el método indicado:



R	Método (Cuadro B)	Temp. de fusión, °C.
$N(CH_3)_2 \cdot HCl$	XII \rightarrow XIV	90 - 97
$NH_2 \cdot HCl$ 7	XII \rightarrow XIV	90 - 120
$NHCH_3$	XII \rightarrow XIV	158 - 163

EJEMPLO 24

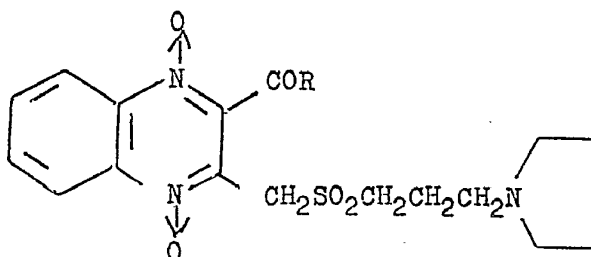
Se prepararon los siguientes compuestos mediante el método indicado:



R	Método (Cuadro B)	Temp. de fusión, °C.
$NHCH_3 \cdot HCl$	XII \rightarrow XIV	158 - 161
$NHCH_2CH_3 \cdot HCl$	XII \rightarrow XIV	110 - 112

EJEMPLO 25

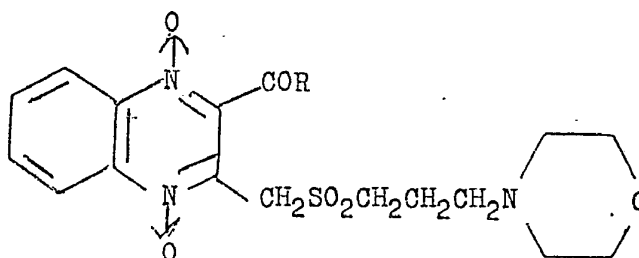
Se prepararon los siguientes compuestos mediante el método indicado:



<u>R</u>	<u>Método</u> <u>(Cuadro B)</u>	<u>Temp. de</u> <u> fusión, °C.</u>
NHCH ₃	XII → XIV	173 - 175
NH ₂	XII → XIV	179 - 180
N(CH ₃) ₂	XII → XIV	163 - 167
NHCH ₃ CH ₂ ·HCl	XII → XIV	70 - 110

EJEMPLO 26

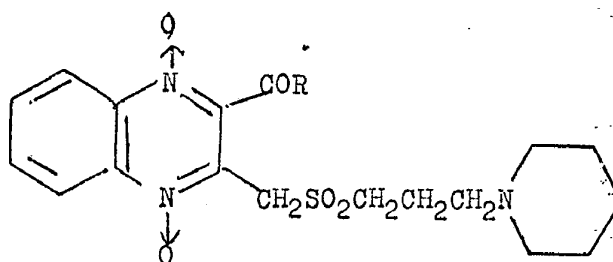
Se prepararon los siguientes compuestos mediante el método indicado:



R	Método (Cuadro B)	Temp. de fusión, °C.
NHCH ₂ CH ₃	XII → XIV	178 - 181
NHCH ₃	XII → XIV	144 - 146
N(CH ₃) ₂	XII → XIV	140 - 143
NH ₂	XII → XIV	178 - 181

EJEMPLO 27

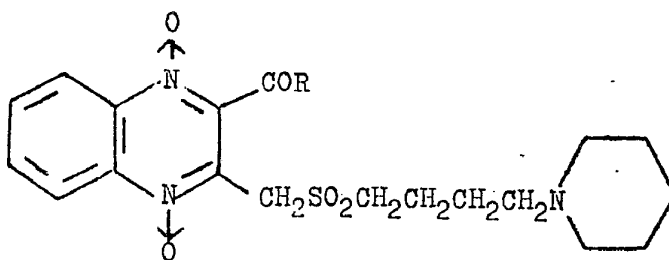
Se prepararon los siguientes compuestos mediante el método indicado:



R	Método (Cuadro B)	Temp. de fusión °C.
NHCH ₂ CH ₂ OH	XII → XIV	140 - 142
NHCH ₃	XII → XIV	162 - 165
NH ₂	XII → XIV	174 - 176
NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	XII → XIV	128 - 130
NHCH ₂ CH ₃	XII → XIV	139 - 142
N(CH ₃) ₂	XII → XIV	169 - 171
N(CH ₃) ₂	XII → XIV	169 - 171
NHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ·HCl	XII → XIV	100 - 110

EJEMPLO 28

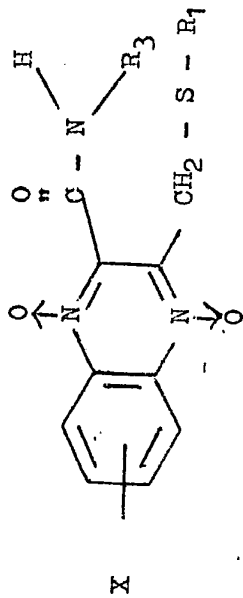
Se prepararon los siguientes compuestos mediante el método indicado:



R	Método (Cuadro B)	Temp. de fusión, °C.
NHCH ₃	XII → XIV	135 - 138
N(CH ₃) ₂	XII → XIV	137 - 139
NH ₂	XII → XIV	172 - 176
NHCH ₂ CH ₃	XII → XIV	145 - 149

EJEMPLO 29

Se prepararon los compuestos indicados a continuación mediante el método apropiado anteriormente descrito e ilustrado:



<u>X</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
7-OCH ₃	CH ₂ CONH ₂	CH ₂ NH ₂	CH ₂ NH ₂
7-CF ₃	(CH ₂) ₂ CONH(CH ₃)	CH ₂ NH(CH ₃)	CH ₂ NH(CH ₃)
--CH ₃	CH ₂ CON(CH ₃) ₂	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂
7-SCH ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ -NCHCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₂ -NCHCH ₂ CH ₂ CH ₂
7-SOCH ₃	(CH ₂) ₂ F	CH ₂ -NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₂ -NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
7-SO ₂ CH ₃	CH ₂ SH	(CH ₂) ₂ -NCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	(CH ₂) ₂ -NCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂
H	CH ₂ SO ₃ H	CH ₂ -NCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂	CH ₂ -NCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂
H	CH ₂ SCH ₃	CH ₂ -NCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂	CH ₂ -NCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂

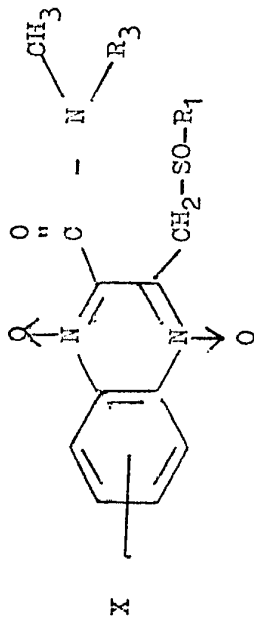
<u>R₁</u>	<u>R₃</u>
CH ₂ SOCH ₃	CH ₂ -NCH ₂ CH ₂ N(COC ₄ H ₉)CH ₂ CH ₂
(CH ₂) ₂ SO ₂ C ₄ H ₉	(CH ₂) ₃ -NCH ₂ CH ₂ N(COOC ₃ H ₇)CH ₂ CH ₂
-NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₂ -NCH=CHCH=CH
CH ₂ -NCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	(CH ₂) ₄ -NCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂
CH ₂ -NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₂ -NCH=NCH=CH
(CH ₂) ₂ -NCH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ OH
CH ₂ -NCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂	CH ₂ OC ₃ H ₇
CH ₂ -NCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂	CH ₂ COOH
(CH ₂) ₂ -NCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂	CH ₂ COOCH ₃
CH ₂ -NCH ₂ CH ₂ N(COCH ₃)CH ₂ CH ₂	CH ₂ CONH ₂
(CH ₂) ₄ -NCH ₂ CH ₂ N(COOC ₂ H ₅)CH ₂ CH ₂	CH ₂ CONH(CH ₃)
CH ₂ OH	CH ₂ SC ₂ H ₅
CH ₂ OC ₂ H ₅	CH ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂
(CH ₂) ₂ NH ₂	CH ₂ OCCH ₃
	"
	0

X
H

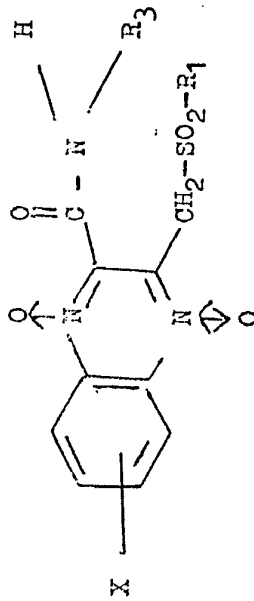
$\frac{R_1}{CH_2OH}$

$\frac{R_3}{CH_2(NH)CO_2H}$
O

Los compuestos correspondientes de la fórmula:

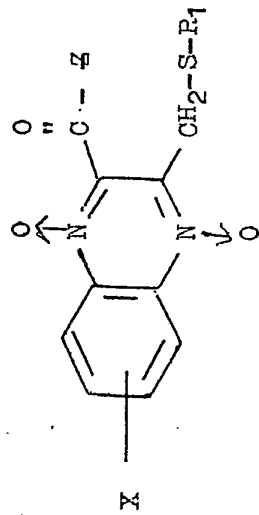


y de la fórmula:



se producen de la misma manera.

Los compuestos de la fórmula:



se producen de la misma manera:

<u>X</u>	<u>R1</u>	<u>Z</u>
H	CH ₂ OH	<u>NHCH=CHCH=OH</u>
6-Cl	CH ₂ SO ₃ H	<u>NCH₂CH₂CH₂CH₂</u>
7-Br	CH ₂ Cl	<u>NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂</u>
H	CH ₂ SCH ₃	<u>NCH₂CH₂OCH₂CH₂</u>
6-CF ₃	(CH ₂) ₂ OH	<u>NCH₂CH₂SCH₂CH₂</u>

X	<u>R¹</u>	Z
-		-
7-SO ₂ CH ₂	CH ₂ CONH ₂	-NCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂
H	(CH ₂) ₃ CON(CH ₃) ₂	-NCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂
H	CH ₂ OH	N-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂
H	CH ₂ OC ₂ H ₅	-NCH ₂ CH ₂ N(COCH ₃)CH ₂ CH ₂
7-F	CH ₂ O ^t -C ₄ H ₉	-NCH ₂ CH ₂ N(COOC ₂ H ₅)CH ₂ CH ₂

Los análogos de sulfóxido y sulfona de los compuestos anteriores, se preparan de acuerdo con los métodos anteriormente descritos.

EJEMPLO 30

Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención que contienen un grupo básico se preparan disolviendo el quinoxalin-2-carboxamida-1,4-dióxido 3-sustituido apropiado (0.01 mol) en etanol y añadiendo luego una cantidad estequiométrica del ácido seleccionado. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y la sal de ácido puede recuperarse mediante evaporación del solvente o mediante precipitación con un no solvente, v.gr., éter. De esta manera, se preparan las sales de adición de ácido de los ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, butírico, acídico, glucónico, benzoico, pámico, amónico, tartárico, 3-hidroxi-2-naftóico y sulfosalicílico.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, con fecha 7 de Mayo de 1.974, bajo el Número 467.718, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

10

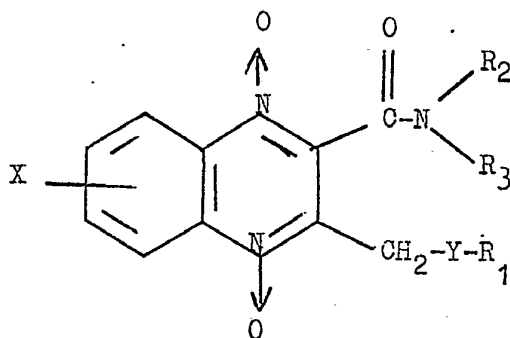
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

20

1^a. - Un procedimiento para preparar quinoxalin-2-carboxamida-1,4-dióxidos sustituidos en la posición 3 de la fórmula:

25



5

...I

en donde X es un sustituyente en la posición 6 o 7 y es hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, trifluometilo, metilo, sulfuro de alquilo inferior, sulfóxido de alquilo inferior o sulfona de alquilo inferior; Y es S, SO o SO₂; R₁ es alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alcoxi inferior, amino, mono (alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, alcoxycarbonilo inferior, carbamilo, mono(alquilo inferior)carbamilo, di(alquilo inferior)carbamilo, halógeno, mercapto, sulfo, sulfuro de alquilo inferior, sulfóxido de alquilo inferior, sulfona de alquilo inferior, acetoxi, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, N-(alquilo inferior)piperazino, N-hidroxilo(alquilo inferior)piperazino, N-(alcanoilo inferior)piperazino o N-carbo(alcoxi inferior)piperazino; R₂, cuando se toman separadamente, es hidrógeno o alquilo inferior; R₃, cuando se toma separadamente, es hidrógeno, fenilo, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido en donde el sustituyente es amino, mono

10

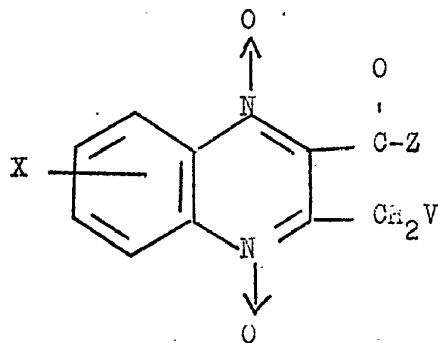
15

20

25

(alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, pirro-
lidino, piperidino, morfolino, N-(alquilo inferior)piperaza-
zino, N-hidroxi(alquilo inferior)piperazino, N-(alcanoilo
inferior)piperazino, N-carbo(alcoxi inferior)piperazino,
5 pirrolo, piperazino, imicazolidino, hidroxi, alcoxi infe-
rior, tio(alquilo inferior), carboxi, carbo(alcoxi infe-
rior), carbamilo, mono(alquilo inferior)carbamilo, di(al-
quilo inferior)carbamilo, alcanoiloxi inferior o alcanoil-
amino inferior y R_2 y R_3 , cuando se toman junto con el át-
10 mo de nitrógeno al cual están fijados, forman grupos pi-
rrolo, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino,
piperazino, N-(alquilo inferior)piperazino, N-hidroxi(al-
quilo inferior)piperazino, N-(alcanoilo inferior)piperaza-
zino o N-carbo(alcoxi inferior)piperazino; y las sales
15 de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de aque-
llos compuestos en donde por lo menos uno de R_1 y R_3 es
alquilo inferior substituído en donde el substituyente
es un grupo básico; caracterizado por hacer reaccionar un
compuesto de la fórmula

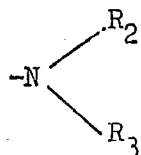
20



25

...I'

en donde V es Cl, Br, $N^+(CH_3)_3Cl^-$ o $N^+(CH_3)_3Br^-$ cuando Z es



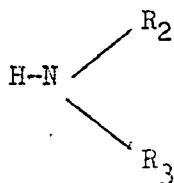
en donde R_2 y R_3 son como se ha definido en lo

5 que antecede, o V es Cl^- o Br cuando Z es -O-alquilo inferior y X es como se ha definido en lo que antecede, con un compuesto de la fórmula



10 en donde R_1 es como se ha definido en lo que antecede, en presencia de un hidróxido de sodio o potasio acuoso, y en cualquier orden y cuando se requiera, (i) hacer reaccionar el compuesto formado de esta manera en donde Z es -O-alquilo inferior y X y R_1 son como se ha definido en lo que antecede, con un compuesto de la fórmula

15



20

y/o

(ii) hacer reaccionar el compuesto formado de esta manera con un agente de oxidación apropiado para formar un

25 compuesto de la fórmula I' en donde i es -SO- o -SO₂ y X,

R_1 , R_2 y R_3 son como se ha definido en lo que antecede, y si se desea formar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos en donde por lo menos uno de R_1 y R_3 es alquilo inferior sustituido, en donde el sustituyente es un grupo básico.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde X es hidrógeno, Y es S, SO o SO₂, R_1 es alquilo inferior sustituido con hidroxilo y R_2 y R_3 cada uno es hidrógeno o alquilo inferior.

10 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, en donde R_2 es hidrógeno y R_3 es metilo.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, en donde Y es SO₂ y R_1 es hidroxietilo.

15 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, en donde Y es S y R_1 es hidroxietilo.

6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde X es hidrógeno, Y es S, SO o SO₂, R_1 es alquilo inferior sustituido con di(alquilo inferior) amino, R_2 es hidrógeno o alquilo inferior y R_3 es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con di(alquilo inferior)amino, hidroxilo o alcoxi inferior.

20 7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 6ª, en donde Y es SO₂, R_1 es 3-dimetilaminopropilo, R_2 es hidrógeno y R_3 es metilo.

25 8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 6ª,

en donde Y es SO_2 , R_1 es 3-dimetilaminopropilo, R_2 es hidrógeno y R_3 es etilo.

5 9ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde Y es SO_2 , R_1 es 3-pirrolidinopropilo, R_2 es hidrógeno, y R_3 es metilo y X es hidrógeno.

10 10ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde Y es SO_2 , R_1 es 3-piperidinopropilo, R_2 es hidrógeno, R_3 es metilo y X es hidrógeno.

11ª.- Un procedimiento para preparar quinoxalin-2-carboxamida-1,4-dióxidos sustituidos en la posición 3.

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

Esta Memoria consta de setenta y una hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

16 MAYO 1975

P.A.

Alberto de Mazarán
Por Poder,

