

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

14 ABR. 1978

ES

11

21

NUMERO

457359

A1

FECHA DE PRESENTACION

CONCEDIDA

(Clase CO-1 (COLERA))

PATENTE DE INVENCION

<b>30</b> PRIORIDADES:	<b>32</b> FECHA	<b>33</b> PAIS
<b>31</b> NUMERO		
672.123	31 Marzo 1.976	U.S.A.
771.118	23 Febrero 1.977	U.S.A.

<b>47</b> FECHA DE PUBLICIDAD	<b>51</b> CLASIFICACION INTERNACIONAL	<b>62</b> PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COF D; A61K	

**64** TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO DE SINTESIS PARA LA OBTENCION DE UNA QUINOXALINA SUBSTITUIDA"

**71** SOLICITANTE (S)

ISTITUTO CHEMIOTERAPICO ITALIANO, S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

12, Via Crocefisso, MILAN (Italia)

**72** INVENTOR (ES)

Aldo, GARZIA, William FERRARI y Andrea BOTTAZZI

**73** TITULAR (ES)

ISTITUTO CHEMIOTERAPICO ITALIANO, S.p.A.

**74** REPRESENTANTE

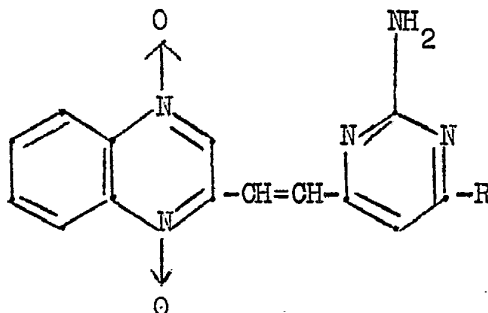
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

EXTRACTO DEL INVENTO

Se proporcionan composiciones para combatir el cólera utilizando nuevas quinoxalinas substituídas representadas por la fórmula

5.



10.

en donde

15.

R es hidrógeno o alquilo inferior con 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, metilo a pentilo. Se proporciona también un procedimiento para la preparación de los compuestos.

20.

Este invento se refiere a compuestos útiles para combatir el cólera. Se refiere también a un procedimiento para la preparación de los compuestos.

25.

El cólera es una enfermedad altamente infecciosa producida por un organismo vibrio. Si bien la infección puede extenderse por el contacto de persona a persona, la fuente más común es el suministro de agua contaminada, surgiendo normalmente la contaminación de las aguas residuales que contiene el organismo. Por lo general el cólera se controla administrando fármacos apropiados a las personas que padecen de la enfermedad. Sin embargo existen muchas ventajas en tratar profilácticamente personas expuestas y

tratar el agua contaminada para evitar o reducir en gran manera la incidencia de la enfermedad.

Un objeto de este invento consiste en proporcionar compuestos, composiciones que los contienen y métodos que los utilizan para combatir el cólera.

5.

Otro objeto de este invento consiste en proporcionar un método para combatir el cólera mediante la administración profiláctica de una quinoxalina sustituida.

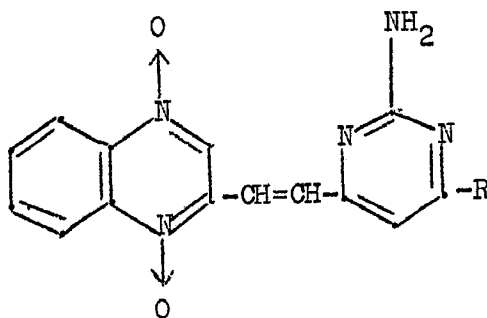
10. Constituye todavía otro objeto de este invento el proporcionar un método para combatir el cólera mediante la administración profiláctica de una quinoxalina sustituida que combate selectivamente los organismos causantes del cólera sin afectar perjudicialmente el equilibrio de organismos deseados en un medio ambiente, por ejemplo el sistema biológico humano, tal como, por ejemplo la flora intestinal.

15.

Otros objetos resultarán evidentes para los expertos en el arte a partir de esta descripción.

20. Constituye el descubrimiento de este invento el que las quinoxalinas sustituidas (llamadas en adelante los "compuestos C" representadas por la fórmula

25.



en donde

R es hidrógeno o alquilo inferior con 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, etilo, propilo y similares,

5. son útiles para combatir los organismos productores del cólera. Estas son especialmente útiles para la administración profiláctica antes de desarrollarse los síntomas del cólera. El término "inferior" tal como aquí se utiliza significa una cadena que comprende de 1 a 5 átomos de carbono.

10. Los compuestos C del presente invento incluyen, pero sin limitación

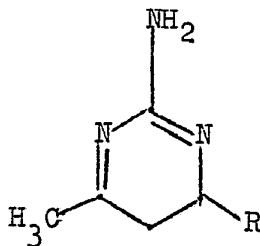
CO-1: 1,4-dióxido de 2-[2-(2-amino-4-pirimidinil)etenil]-quinoxalina

CO-2: 1,4-dióxido de 2-[2-(2-amino-6-metil-4-pirimidinil)etenil]-quinoxalina.

15.

Estos compuestos se preparan haciendo reaccionar, ventajosamente en una relación molar de aproximadamente 1:1, quinoxalina-di-N-óxido-2-carboxialdehído o su alquilacetal inferior y un compuesto representado por la fórmula

20.



25.

en donde

R tiene el significado antes indicado.

La reacción se lleva a cabo, ventajosamente, en presencia de un catalizador de ácido fuerte y un disolvente apropiado, por ejemplo, un ácido alcanoico inferior tal

- como ácido fórmico o ácido acético. La reacción tiene lugar a temperaturas de reacción suficientes para efectuar la reacción y estas temperaturas pueden ir desde la temperatura del ambiente, por ejemplo a 0°C, hasta temperaturas elevadas, por ejemplo de 80°C, o más y de preferencia, por ejemplo, desde alrededor de 25°C a 50°C o más. Cuando se completa la reacción, por ejemplo al cabo de unas 10 a 24 horas, el producto se recupera, ventajosamente, mediante cristalización en agua.
- 5.
10. Los catalizadores apropiados para la práctica de este invento son generalmente conocidos como ácidos fuertes y puede utilizarse cualquier ácido fuerte conocido en el arte. Los ácidos fuertes apropiados incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, arilsulfónico, por ejemplo ácido toluensulfónico, ácido tricloroacético, etc. Los ácidos se utilizan, por lo general, en una relación de alrededor de 0,5-2 moles de ácido por mol de compuesto de partida de quinoxalina.
- 15.
20. Se conoce en el arte el di-N-óxido-2-carboxialdehído de quinoxalina y sus acetales utilizados como material de partida para la preparación de los compuestos del presente invento. Los acetales pueden prepararse según el procedimiento de Haddadin y col., patente británica nº 1.305,138, Ejemplo XIII. El aldehído se describe en la patente estadounidense nº 3.371,090.
- 25.
- Los compuestos de pirimidina utilizados como materiales de partida son similarmente conocidos en el arte. Estos se encuentran en el comercio y es apropiada la calidad usual. De preferencia deben ser de buena calidad, exen-

tos de material perjudicial.

- Los compuestos C del presente invento son útiles para combatir los organismos causantes del cólera, por ejemplo organismos vibrio. Los compuestos tienen baja toxicidad y son apropiados para la administración oral para el control profiláctico del cólera. Son ventajosos porque no solo combaten los organismos causantes del cólera, sino que pueden combatir selectivamente los orgánicos causantes del cólera sin afectar perjudicialmente el equilibrio de los organismos deseados en un medio, por ejemplo, el sistema biológico humano.
- 5.
- 10.

- Para la administración oral un compuesto C se prepara en una forma de dosificación farmacéutica unitaria tal como una píldora, comprimido, pastilla o cápsula con un vehículo aceptable en farmacia. Estas formas de dosificación unitaria, por ejemplo, conteniendo de alrededor de 50 a alrededor de 500 miligramos de un compuesto C, son muy satisfactorias y se preparan según técnicas conocidas por los expertos en el arte. Así pues estas formas de dosificación unitaria contendrán los diluyentes, excipientes, agentes lubricantes y extendedores normales regularmente utilizados en la preparación de estas formas. Ejemplos de vehículos son los sólidos tales como la lactosa y el almidón y pueden utilizarse en cápsulas o pastillas en cantidades comprendidas entre alrededor de 100 y 300 mg. por unidad de dosificación. En general es apropiada una administración diaria de alrededor de 1 a 6 cápsulas o pastillas. La dosificación diaria preferida está comprendida entre alrededor de 0,5 a 3 g por día durante 3 a 5 días.
- 15.
- 20.
- 25.

Los compuestos son también apropiados para utilizarse en la esterilización de aguas que contienen organismos vibrio. Típicamente puede utilizarse más de 10 microgramos por milímetro de agua, de preferencia alrededor de 30 a 100.

5.

El invento se entenderá mejor con referencia a los ejemplos siguientes. Sin embargo se entenderá que los ejemplos únicamente tienen finalidad ilustrativa y que no limitan en modo alguno el invento.

10.

EJEMPLO 1

En un recipiente de reacción se adicionaron 15 cc de ácido fórmico al 99%, 1,15 g de ácido sulfúrico al 96%, 1,09 g (0,01 mol) de 2-amino-4-metil-pirimidina, y 2,36 g (0,01 mol) de quinoxalin-di-N-óxido-2-carboxialdehído dimetilacetal. Se calentó la mezcla a 45-50° y se mantuvo a dicha temperatura durante 10 horas. Luego se enfrió, se diluyó con 35 cc de agua fría y se ajustó el pH a alrededor de 5 con bicarbonato sódico. Se formó un precipitado cristalino amarillo. Se filtró y se lavó con agua. Se obtuvo, con rendimiento del 64%, 1,8 g de 1,4-dióxido de 2-[2-(2-amino-4-pirimidinil)-etenil]quinoxalina, punto de fusión 237-239 con descomposición.

15.

20.

El producto, designado CO-1 por conveniencia, se probó frente a cinco razas de vibrio cholerae a concentraciones de 10, 30 y 100 microgramos por mililitro. Los resultados se exponen en la Tabla 1.

25.

Se efectuaron también pruebas para comprobar si el compuesto resultaba efectivo contra vibrio cholerae El Tor Ogawa 6 en presencia de aguas residuales. Las muestras

de aguas residuales se obtuvieron del sistema de alcantari-  
llado de la ciudad de Modena, Italia. Estas se centrifugaron  
para separar los sólidos y el líquido sobrenadante se utilizó  
en las pruebas. Los resultados se exponen en la Tabla 2. Con  
5. 10 microgramos/cc de CO-1 no se produjo desarrollo de 3 de  
los organismos al cabo de 48 horas y solo un desarrollo mar-  
ginal de los dos restantes con 100 microgramos/cc.

TABLA 1

Efecto sobre varias razas de Vibrio Cholerae

10.	Compuesto	Concen	Inaba 35 clásica	Ogawa 41 clásica	El Tor	El Tor	El Tor
		tración			Ogawa	Ogawa	Inaba
		μg/cc			6	8	4
15.	CO-1	100	-	-	+	-	+
		30	-	-	=	-	+7
		10	-	-	++	-	++
15.	CO-2	100	-	-	+	-	±
		30	-	-	-	-	++
		10	-	-	++	-	++

- : Ningún desarrollo al cabo de 48 horas a 37°C.

± : Desarrollo apenas apreciable.

20. + : Evidente desarrollo pero en menor extensión que en los experimentos de testigos sin tratar.

++ : El mismo grado de desarrollo que en los experimentos de testigos sin tratar.

TABLA 2

25.	Muestra	Concentración de CO-1	Efecto después de		
			24 horas	48 horas	5 días
	Testigo+Vibrion	-	+++	+++	+++
	Aguas residuales	-	---	---	---
	Aguas residuales + Vibrion	-	+++	+++	+++

TABLA 2 (cont.)

Muestra	Concentración de CO-1	Efecto después de		
		24 horas	48 horas	5 días
5. Aguas residuales + Vibrion	5 γ/cc	---	---	---
Id. id.	10 γ/cc	---	---	---
Id. id.	20 γ/cc	---	---	---
Id. id.	30 γ/cc	---	---	---

10. El compuesto se probó con respecto a la toxicidad aguda con varias formas de administración en cuatro especies, o sea, ratón, rata, cobayo y conejo. Se apreció que el compuesto es de baja toxicidad. Los resultados de prueba se exponen a continuación en las Tablas 3, 4, 5 y 6.

15.

TABLA 3

Toxicidad aguda de CO-1 en ratones hembra

Dosis mg/kg	Muerte/animales tratados al cabo de			
	1 día	2 días	4 días	7 días
Administración endoperitoneal				
20. 2000	6/6			6/6
1000		6/6		6/6
500				6/12
250				0/18
Administración esofágica				
0(x)				0/6
25. 4000			1/12	1/12
2000				0/12
1000				0/12

(x) - Con administración gástrica y recibiendo sólo el vehículo.

Tabla 4

Toxicidad aguda de CO-1 en la rata

a. Primer experimento		Mortes/tratadas al cabo de 21 días		Peso corporal en (m_MES) terminación		Significancia estadística (a)	
Sexo	Via de adminis tración	mg/kg	Muertes al cabo de 21 días	Peso corporal g al inicio	terminación	t	>
M	Esofágica	4000	0/4	234,5±13,8	288,7±13,8	t	> 0,05
M	Esofágica	0(x)	1/4	233,7±3,7	331,0±0,5	t	> 0,05
F	Esofágica	4000	0/4	201,2±4,2	238,2±12,1	t	> 0,05
F	Esofágica	0(x)	1/4	189,2±3,9	230,0±10,5	t	> 0,05
M	Endo peri toneal	500	1/4	234,0±6,2	314,3±10,3	t	> 0,05
M	Endo peri toneal	0(x)	0/4	230,0±5,7	324,0±8,7	t	> 0,05
F	Endo peri toneal	500	2/4	206,2±8,7	286,0±22,0	t	> 0,05
F	Endo peri toneal	0(x)	0/4	207,5±4,3	253,5±7,7	t	> 0,05

(x) Solo se administró el vehículo por la misma vía  
(a) prueba t del estudiante

b. Segundo experimento		Muerte/tratados al cabo de 7 días		Peso corporal en (ES terminación)	
Sexo	Via de adminis tración	mg/kg	Muerte al cabo de 7 días	Peso corporal g al inicio	terminación
M	Esofágica	4000	0/4	222,5±6,2	231,7±15,7
F	Esofágica	4000	0/4	252,0±16,6	253,5±12,1
M	Intra peri toneal	500	2/4	226,2±6,8	225,0±21,2
F	Intra peri toneal	500	0/4	232,5±5,9	218,2±7,0

c. Datos acumulativos independientemente del sexo del animal

Via de administración	mg/kg	Muerte/tratados al cabo de 7 días
Esofágica	0(x)	0/8
Esofágica	4000	0/16
Intra peri toneal	0(x)	0/8
Intra peri toneal	500	4/16

(x) Solo de administró el vehículo

TABLA 5

Toxicidad aguda de CO-1 en el cobayo mediante administración esofágica

	Dosis mg/kg	Muerte/tratados al cabo de 21 días
5.	500	0/4
	1000	1/4
	2000	5/6
	4000	6/6
10.	0 (x)	

(x) - Sólo se administró el vehículo.

TABLA 6

Toxicidad aguda de CO-1 en el conejo mediante administración esofágica

	Dosis mg/kg	Muerte/tratados al cabo de 7 días	Peso corporal g (m ± ES)	
			inicio	terminación
15.	2000	0/2 *	2250-2150	2180-2140
20.	1000	0/4	2037±104,3	1922,5±71,5
	0(x)	0/4	2135± 75	2262± 215
	500	0/2	2000-2100	1650-1550

(x) - Sólo se administró el vehículo.

25. \* - De siete animales tratados se produjeron dos muertes al cabo de 4 días.

En vista de los favorables datos de toxicidad aguda se administró el compuesto oralmente con dosis sub-agudas pero relativamente grandes, a ratones y ratas durante 15 días. Se recogieron datos sobre los efectos en la velocidad de muerte, peso, hígado y riñones. Los datos se exponen en las Tablas 7 y 8.

Tabla 7

Toxicidad subaguda de CO-1 en el ratón

Dosis diaria: 500 mg de CO-1 mediante administración gástrica durante 15 días.

Tratamiento oral	Muerte/tratados	% de alteración de peso corporal (m <sub>SE</sub> )	Relación de órgano fresco a peso corporal	Hígado	Riñones
Vehículo	0/10	20; 4±4; 2		5; 2±0; 2	1; 4±0; 1
CO-1, 500 mg/kg/día	0/10	-8; 1±3; 9		5; 9±0; 3	1; 5±0; 1

a. Mortalidad y peso corporal  
Dosis diaria: 1 g/kg/día durante 15 días

Tratamiento oral	Muerte/tratados	% de alteración de peso corporal
Vehículo (H <sub>2</sub> O)	0/12	24; 54±0; 64
CO-1 en H <sub>2</sub> O, 1 g/kg/día	2/12	18; 5±0; 75
Vehículo (goma adragante) (x)	0/12	25; 04±1; 18
CO-1 en goma adragante	3/12	16; 27±1; 31

b. SGOT y SGPT (24 horas después de la última dosis)

Tratamiento oral	SGOT	SGPT
Vehículo		
Agua	116	4
Goma adragante	119	6
CO-1 en agua	124	9
CO-1 en goma adragante	132	10

TABLA 8

Toxicidad subaguda de CO-1 en ratas hembra

Dosis diaria: 2 g/kg/día de CO-1 mediante administración gástrica durante 21 días

5.

Tratamiento oral	Muerte/tratados	Peso corporal en g (m±ES)	
		Inicio	terminación
Vehículo	2/6 (x)	200,0±4,1	233,2 ± 5,1
CO-1, 2 g/kg/día	1/6 (x)	204,1±2,0	210,6 ± 9,6

10.

(x) - Muerte producida por un error en la intubación del esófago. Este diagnóstico se confirmó con el examen post-mortem.

Dosis diaria: 2 g/kg/día de CO-1 mediante administración gástrica durante 21 días.

15.

Tratamiento oral	Peso porcentual medio de Pmón	Órganos frescos (m±ES)	Hígado	Riñones
Vehículo (3 animales)	0,85±0,06	3,45±0,07		0,95±0,04
CO-1 (5 animales)	1,07±0,09 NS	4,54±0,10 HS(x)		1,04±0,03 NS

20.

(x) - Muerte producida por un error en la intubación del esófago. Este diagnóstico se confirmó con el examen post-mortem.

25.

En vista de la favorable toxicidad sub-aguda, se estudió la toxicidad crónica en los ratones hembras. Los resultados se exponen en la Tabla 9.

TABLA 9

Toxicidad crónica en el ratón hembra

Tratamiento diario mediante administración gástrica durante 18 semanas (4 meses y medio)

5.

a. Mortalidad y peso corporal			
Tratamiento oral	Muerte tratados	Peso corporal en g (m±ES) Inicio	Terminación
Vehículo	3/10	28,2 ± 1	33,0 ± 1,1
CO-1, 500 mg/kg/día	2/10	30,4 ± 0,9	30,0 ± 0,7
CO-1, 250 mg/kg/día	0/10	27,3 ± 0,5	26,7 ± 0,7

10.

b. Excreción de orina. Cantidad de orina excretada por 6 animales en 6 horas

Tratamiento oral	Cantidad de orina(cc)
Testigos	6
CO-1, 500 mg/kg/día	7
CO-1, 250 mg/kg/día	6,5

15.

c. Glucosa en la sangre. Valor medio para 6 animales.

Se tomaron muestras de sangre 24 horas después de la última dosis.

Tratamiento oral	Glucosa en la sangre
Testigos	1,14
CO-1, 500 mg/kg/día	1,06
CO-1, 250 mg/kg/día	1,10

20.

d. SGPT y SGOT, Valores medios para 6 animales. Se tomaron muestras de sangre 24 horas después de la última

25.

Tratamiento oral	Unidades/cc	
	SGOT	SGPT
Testigos	125	5
CO-1, 500 mg/kg/día	159	6
CO-1, 250 mg/kg/día	118	5

TABLA 9 (cont.)

Toxicidad crónica de CO-1 en el ratón hembra

5.

e. Peso en fresco de órganos

Tratamiento oral	Relación órgano fresco a peso corporal (m±ES, 4 animales)			
	Riñones	Corazón	Hígado	Pulmones
Controles	0,938±0,044	0,481±0,055	4,57±0,15	0,674±0,044
CO-1,500 mg/kg/día	1,07±0,04	0,47±0,02	4,66±0,91	1,011±0,110
CO-1,250 mg/kg/día	0,87±0,08	0,60±0,08	4,57±0,25	0,731±0,035

10.

En vista de los resultados favorables sobre la toxicidad crónica se efectuó un estudio teratogénico con ratones y ratas machos y hembras. El número de crías que vivieron con el nacimiento fué comparable con el de los testigos. No se apreció ninguna malformación en ningún grupo. Los datos se exponen en la Tabla 10.

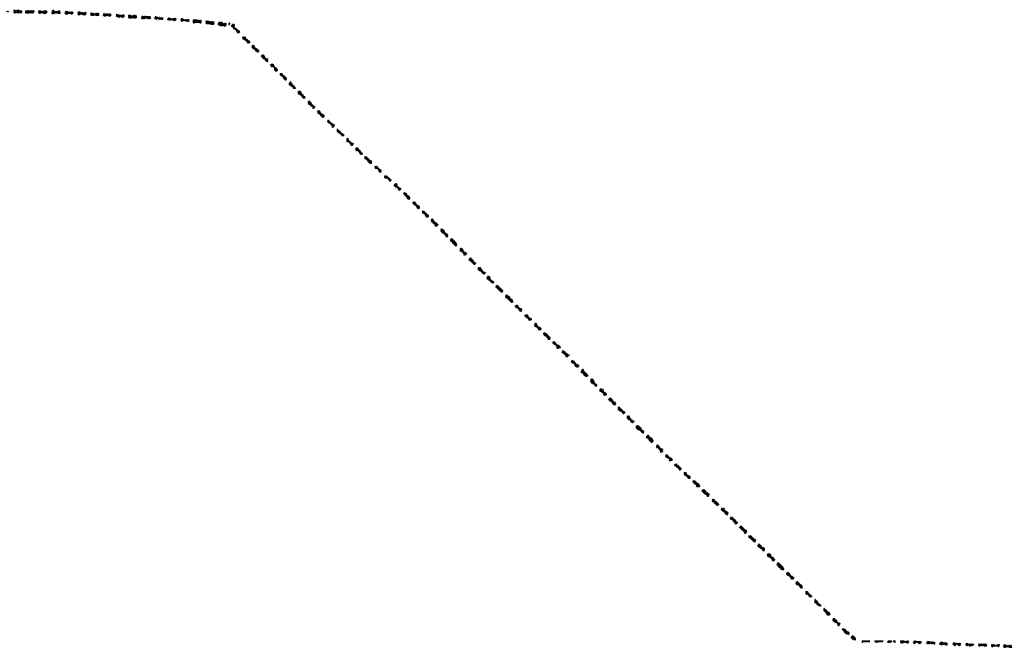


Tabla 10  
Estudio terato genético

a. Especies animales: Ratón. Ratones macho y hembras enjaulados conjuntamente durante 10 días. Tratamiento oral del 3º día al 13º día.

Tratamiento oral	Animales gestantes/tratados	Nº de fetos con vida por parto (m <sub>ES</sub> )	Peso corporal de los fetos en g (m <sub>ES</sub> )	Nº de fetos con malformaciones
CO-1, 250 mg/kg/día	3/10(x)	10,3±0,6	1,42±0,05	0
Testigos	9/10	9,0±0,9	1,46±0,07	0

(x) En base de nuestra amplia experiencia los resultados anteriores podrían ser casuales. El estudio debe repetirse para determinar si el CO-1 impide actualmente la gestación

b. Especies animales: Rata. Las mismas condiciones experimentales que con el ratón.

Tratamiento oral	Animales gestantes/tratados	Nº de fetos vivientes por parto (m <sub>ES</sub> )	Peso corporal de los fetos en g (m <sub>ES</sub> )	Nº de fetos con malformaciones
CO-1, 250 mg/kg/día	7/10	10,8±0,86	7,08±0,19	0
Testigos	6/10	11,3±1,12	6,82±0,40	0

- El compuesto CO-1 se administró a humanos expuestos a cólera bajo condiciones epidémicas en dosis de 0,3 a 5 g por persona y día durante 3-5 días. Ninguna de las personas tratadas resultaron infectadas pero numerosas de las que tienen contacto diario con éstas resultaron infectadas. Se determinó que el CO-1 es efectivo mediante administración oral como un agente profiláctico para prevenir el cólera. El CO-1 es también ventajoso por cuanto combate selectivamente, (por ejemplo, inhibe el desarrollo de los microorganismos causantes del cólera), el cólera sin afectar perjudicialmente los organismos en el sistema biológico humano.
- 5.
- 10.

#### EJEMPLO 2

- En un recipiente de reacción se introdujo una solución de 1,15 g de ácido sulfúrico al 96% disuelto en 25 cc de ácido acético, 1,23 g (0,01 mol) de 2-amino-4,6-dimetil-pirimidina y 1,9 g (0,01 mol) de di-N-óxido de 2-formil-quinoxalina. Se calentó la mezcla a 40°C durante 16 horas, luego se enfrió, se diluyó con agua y se ajustó a pH 5 con solución de bicarbonato sódico. Se filtró el precipitado cristalino amarillo resultante y se lavó, lo que dió, con rendimiento del 71%, 2,1 g de 1,4-dióxido de 2-[2-(2-amino-6-metil-4-pirimidinil)-etenil]-quinoxalina, designado como CO-2 por conveniencia. Este fundió con descomposición a 240°C.
- 15.
- 20.
- 25.

El producto se probó contra las cinco razas de vibrio cholerae tal como se ha descrito en el ejemplo 1. Los resultados se exponen en la Tabla 1. Con 10 g/cc de CO-2 no se produjo el desarrollo al cabo de 48 horas en

3 de los organismos y solo desarrollo marginal de los dos restantes con 100 g/cc.

5. Se probó la toxicidad del compuesto CO-2 de igual modo que se ha descrito para CO-1 en el ejemplo 1. Se obtuvieron resultados comparables mostrando que el compuesto es apropiado para profilaxis.

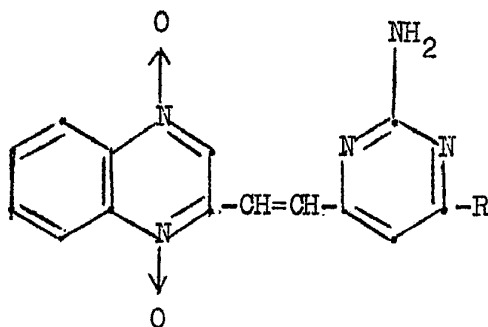
10. El compuesto CO-2 se administró a humanos expuestos a cólera bajo condiciones epidémicas en dosis de 0,3 a 5 g por día durante 3 a 5 días. Ninguna de las personas tratadas resultó infectada pero numerosas de las que están en contacto diario con éstas resultaron infectadas. Se determina que el CO-2 es efectivo mediante administración oral como un agente profiláctico para prevenir el cólera.

15. Pueden utilizarse de modo análogo, en calidad de agente profiláctico, compuestos conteniendo, respectivamente, 6-etil, propil, butil y pentil substituyentes en lugar del 6-metil substituyente.

#### REIVINDICACIONES

20. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes norteamericanas núms. 672,123 de 31 de marzo de 1976 y 771,118 de 23 de febrero de 1977.

25. I.- Un procedimiento de síntesis para la obtención de una quinoxalina substituida, efectiva para combatir el cólera, de la fórmula



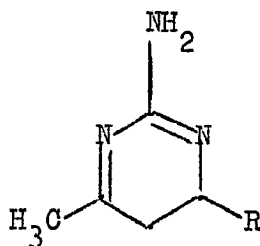
5.

en donde

R es hidrógeno o un alquilo inferior de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, caracterizado porque se hace reaccionar, en relación molar sustancialmente de 1:1, quinoxalina-di-N-óxido-2-carboxialdehído o su alquilacetal inferior y un compuesto que tiene la fórmula

10.

15.



en donde

R tiene el significado antes indicado, en presencia de un catalizador de ácido fuerte.

20.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización preferentemente se parte de 2-amino-4-metil-pirimidina para formar la quinoxalina substituida 1,4-dióxido de 2-[2-(2-amino-4-pirimidinil) etenil]-quinoxalina.

25.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización también preferentemente, se parte del compuesto 2-amino-4,6-dimetil-pirimidina para formar la quinoxalina substituida 1,4-dióxido de 2-[2-(2-amino-6-metil-4-pirimidinil)-etenil]-quinoxalina.

- 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.
5. 5.- Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque preferentemente el disolvente es ácido fórmico o ácido acético.
- 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a 25-50°C.
10. 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la proporción del ácido fuerte está comprendida entre 0,5 y 2 moles por mol del compuesto de partida de quinoxalina.
15. 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido fuerte es ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, tricloroacético o un ácido aril-sulfónico.
- 9.- Un procedimiento de síntesis para la obtención de una quinoxalina substituida.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 20 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 Marzo 1977

P. a.

JAIMÉ ISERN

P. P.

Firmado: JOSE L. MORA

MLA.

pen