



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 485.222	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 19 Octubre 1979	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO		32 FECHA	33 PAIS
953.157		20 Octubre 1978	ESTADOS UNIDOS
60.445		25 Julio 1979	ESTADOS UNIDOS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 241/36//A61K 31/495	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
54 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA NUEVA 3,4-DIHI-DRO-3- OXOQUINOXALINA			
71 SOLICITANTE (ES) ELI LILLY AND COMPANY			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana, 46206 ESTADOS UNIDOS			
72 INVENTOR (ES) Riaz Fazal Abdulla, de nacionalidad estadounidense			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU			

1 Una composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo una 3,4-dihidro-3-oxoquinoxalina suprime las infecciones viricas en los mamíferos. Todos los compuestos excepto uno son nuevos.

5 Se sabe que las quinoxalinas ejercen acción antivirica o antibacteriana. Por ejemplo, Acheson, J.Chem.Soc. 4731 (1950) indica que el ácido p-2'-quinoxalinil-aminobenzoil-(-)glutámico ejerce un reducido efecto inhibidor del crecimiento del L. casei. El autor también preparó 2-(2-di-
10 etilaminoetil)aminoquinoxalina, el correspondiente 6,7-dicloro-derivado y el correspondiente dietilaminopropil-derivado pero halló que todos estos compuestos eran inactivos frente a P. gallinaceum en pollos. El ácido 6,7-dicloro-2-hidroxi-quinoxalin-3-carboxílico y su éster etílico fueron
15 preparados y utilizados como intermedios en la producción de estas dietilaminoalquilaminoquinoxalinas. La patente belga 769.491 describe las 2,3-dimercaptometil-quinoxalinas en las que el anillo bencénico puede estar sustituido con alquilo, alcoxi, halógeno, trifluormetilo, nitro o alquilendioxo. Se afirma que los compuestos son agentes antiví-
20 ricos. Las 3,6-diamino-2-quinoxalin-carboxamidas, que se declaran útiles como diuréticos, anticonvulsivos, agentes anti-inflamatorios y con actividad antivirica frente a Herpes Simplex, están descritas en la patente estadounidense 3.192.212. Un grupo de quinazolininas antiviricas (isomé-
25 ricas de las quinoxalinas) está descrito en la patente belga 815.196. Una serie de 2-cloro o 2-hidrazino-quinoxalinas está descrita en tres trabajos de Wesphal y col. Pharmazie, 32, 570-571, 687-689, 563-565 (1977). Se han preparado los
30 siguientes tipos de compuestos: quinoxalin-2-onas sustituidas

1 en la posición 3 con un anillo heterocíclico como bencimidazol, benzotiazol o benzoxazol (no se ha citado ninguna utilidad de estos compuestos); 2-cloro- o 2-hidrazino-quinoxalinas que se consideran activas contra los virus coxsackie B, vacu-
5 na, sindbas y pseudorabies y, finalmente, un grupo de s-triazolo[4,3-a]quinoxalinas, preparadas por ciclación de una 2-hidrazinoquinoxalina, que también se consideran útiles contra algunos de los virus citados.

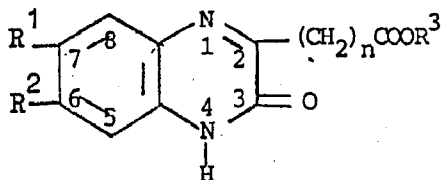
10 Además de los agentes antivíricos citados con la estructura básica de la quinoxalina, se han realizado numerosas investigaciones sobre los quinoxalin-1,4-dióxidos como agentes antivíricos. Gran parte de estas investigaciones ha sido resumida en Hurst y col., Brit.J.Pharmacol., 8, 297 (1953).
15 De acuerdo con este resumen, los quinoxalin-1,4-dióxidos son los compuestos más activos ensayados en la psittacosis experimental y en las infecciones venéreas por linfogranuloma. Un gran número de derivados de los quinoxalin-1,4-dióxidos se encuentra en la pág. 301 del artículo citado e incluyen
20 compuestos con los siguientes sustituyentes en el anillo de quinoxalina: etilo, etoximetilo, acetoximetilo, 2-metil-3-etilo, 2-metil-3-carboetoxi, 2,3-dihidroximetilo, 2,3-diiodometilo, 2,3-bis(dimetilaminometilo), etc. Los sustituyentes en el anillo bencénico son: halógenos, alquilo, nitro, trifluormetilo, ciano, carboetoxi, carbamilo, acetamido, etc.
25 (véase también Derwent Abstract 5641U que resume la patente británica 1.305.138). Un grupo similar de quinoxalin-1,4-dióxidos está descrito en la patente belga 683.206, resumida como Derwent n° 25.122. Los 2-formilquinoxalin-1,4-dióxidos sustituidos están descritos en la patente estadounidense
30 se 3.433.871. Se asegura que los compuestos son antibacteria

1 nos y antivíricos. La patente británica 1.308.370 describe
un método mejorado de preparación de quinoxalin-1,4-dióxidos
sustituídos con diversos sustituyentes en el anillo de qui-
5 noxalina, incluidas las carboxamidas (pág. 13), los ésteres
(pág. 15), un tercer anillo (págs. 17-21), derivados acila-
dos (pág. 21), 3-hidroxi-2-alcoxicarbonil-derivados (pág. 23),
hidroxicarboxamidas (pág. 24), etc. Se atribuye a estos com-
puestos actividad in vitro contra los microorganismos dañi-
nos. No se menciona la actividad antivírica. Otra patente re-
10 lativa a los métodos de preparación de quinoxalin-1,4-dióxi-
dos es la patente británica 1.215.815. En la pág. 1 de esta
patente se revisa brevemente la literatura. Se citan especí-
ficamente los 2-hidroxi-3-carboalcoxi-quinoxalin-1,4-dióxidos.
Finalmente, la patente estadounidense 3.957.387 describe un
15 grupo de carboximidoquinoxalindióxidos. Se atribuye a los
compuestos actividad antibacteriana.

Abdulla y Fuhr, J. Heterocyclic Chem., 13, 427-432
(1976) han preparado 6,7-dicloro-4,5-dihidro-3-oxo-2-quino-
xalin-carboxilato de etilo (pág. 431) como compuesto inter-
20 medio para la producción de las 2-azeto sustituido-[1,2- α]-
quinoxalin-1,3-dionas anteriormente no preparadas, que son
agentes antibacterianos potenciales.

El examen anterior de las quinoxalinas antivíricas o de
25 las quinoxalinas que contienen diversos grupos sustituyentes
y útiles como agentes antivíricos o antibacterianos no es
exhaustivo sino simplemente ilustrativo de la voluminosa
literatura sobre el tema. Sin embargo, debe observarse que
no se ha encontrado ninguna descripción de quinoxalinas con
30 actividad antivírica, especialmente contra las cepas Maryland
B y Ann Arbor del virus de la influenza o gripe in vivo.

1 Esta invención proporciona un procedimiento para la
preparación de una nueva 3,4-dihidro-3-oxoquinoxalina de
Fórmula I:



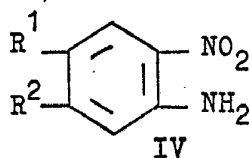
10 donde

R^1 y R^2 son individualmente H, NO_2 , CH_3O o halógeno, de
manera que por lo menos uno de los radicales R^1 o
 R^2 sea distinto de H, de forma que si ninguno de los
radicales R^1 o R^2 es NO_2 o CH_3O , R^1 y R^2 son ambos
15 individualmente halógeno y de manera que uno de los
radicales R^1 o R^2 es CH_3O solamente si el otro es
 NO_2 ;

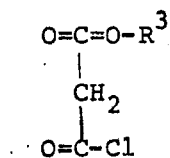
R^3 es alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo
 C_3-C_4 , H o 2-cloroetilo y

20 n es 0 o 2;

cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar una
2-nitroanilina 4,5-disustituída de fórmula:



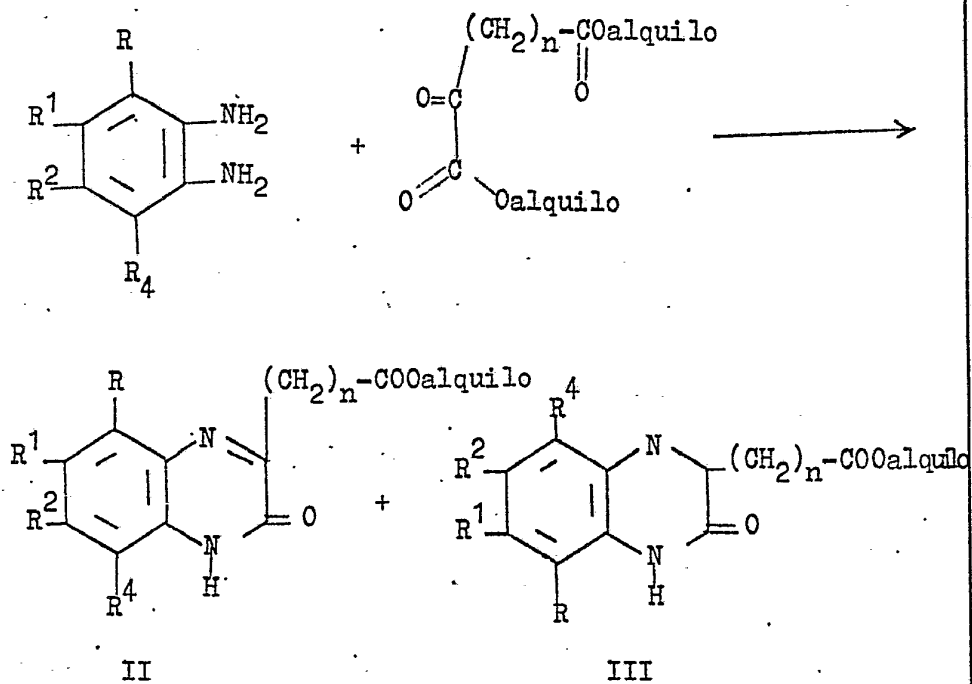
donde R^1 y R^2 son los definidos anteriormente, con un clo-
ruro de alquilmalonilo de fórmula



1 donde R^3 es el definido anteriormente, en un disolvente
inerte de ambos reactivos, a 50-115°C, para dar la corres-
pondiente alquilmalonilamida sobre el nitrógeno anilínico;
5 seguido de anelación en presencia de etóxido sódico a 0°C
para formar el quinoxalín- N^1 -óxido y seguido de tratamien-
to con tricloruro de fósforo en un disolvente inerte a 5-
25°C.

10 Los compuestos comprendidos dentro de la fórmula ante-
rior se preparan por reacción de una o-fenilendiamina ade-
cuadamente sustituida con un 2-cetomalonato de dialquilo (un
mesoxalato de dialquilo) cuando n es 0 o con un 2-cetoglua-
rato de dialquilo cuando n es 2. La reacción se lleva a cabo
en un disolvente anhidro de ambos reactivos, a 40-110°C, ha-
bitualmente a la temperatura de reflujo del disolvente y
15 está ilustrada a continuación en el siguiente esquema de
reacción:

ESQUEMA DE REACCION 1

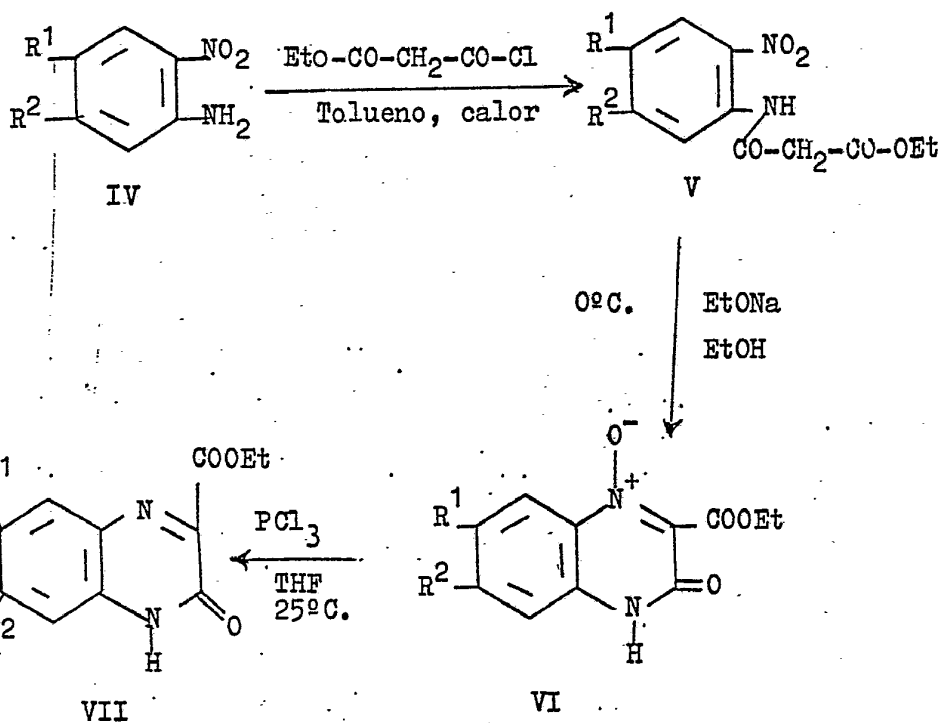


1 De acuerdo con el Esquema de Reacción I, si R y R⁴ son
hidrógeno y R¹ y R² son el mismo sustituyente, es decir, por
ejemplo Cl o Br, solamente se obtiene un producto (representado por las fórmulas II o III) pero si la o-fenilendiamina
5 de partida está asimétricamente sustituida, es decir, R o
R⁴ es distinto de hidrógeno o R¹ y R² no son idénticos, se
formará una mezcla de productos isoméricos como los representados por las fórmulas II y III. Los diversos grupos éster
que representa R³ pueden ser incorporados a las 3,4-dihidro-
10 3-oxoquinóxalinas por uno de dos métodos. En primer lugar,
el reactivo inicial, el mesoxalato, puede ser esterificado
con grupos alquilo C₁-C₄ (correspondientes a la fórmula I donde
de R³ es alquilo C₁-C₄) u otros grupos representados por R³.
Así en el producto final, ya sea de fórmula II o III, el
15 grupo éster será el mismo presente en el material de partida.
En segundo lugar, el éster alifático de fórmula II o III
puede ser hidrolizado para dar el ácido libre (los compuestos
de fórmula I donde R³ es H) y este ácido libre puede ser a su
vez reesterificado con un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo
20 alqueno C₃-C₄ o un grupo alquilo C₁-C₄.

En el Esquema de Reacción anterior, cuando R¹ y R² son
grupos diferentes, el producto de la reacción de la o-fenilendiamina sustituida con el mesoxalato de dietilo es una mezcla
de compuestos representados por las Fórmulas II y III anteriores. Un procedimiento de reacción para la síntesis inequívoca
25 de un compuesto dado dentro de esta invención, donde n es 0,
es el ilustrado en el Esquema de Reacción 2 dado a continuación:

30

ESQUEMA DE REACCION 2



donde R¹ y R² tienen el significado dado anteriormente.

De acuerdo con el Esquema de Reacción 2, se hace reaccionar una 2-nitro-anilina 4,5-disustituída (IV), a 50-115°C, en un disolvente inerte de los dos reactivos, con cloruro de etilmalonilo (u otro haluro de alquilmalonilo) para formar el correspondiente derivado de etilmalonilamida sobre el nitrógeno anilínico (V). Por anelación catalizada por bases, empleando etóxido sódico a 0°C, se forma el quinoxalin-N¹-óxido (VI), cuyo tratamiento con tricloruro de fósforo en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano (THF) a 0-25°C, produce sin ambigüedad un éster etílico de un 3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato 6,7-disustituído (VII).

Entre los compuestos que pueden prepararse por los procedimientos anteriores se encuentran los siguientes:

1 6-yodo-7-cloro-2,3-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato
de n-propilo

6-cloro-7-yodo-2,3-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de
n-propilo

5 6,7-dicloro-2,3-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-propionato de
metilo

ácido 8-nitro-2,3-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxílico

ácido 6-flúor-7-bromo-2,3-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-car-
boxílico

10 6-flúor-7-nitro-2,3-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-propionato
de alilo

7-metoxi-8-nitro-2,3-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato
de metilo

15 6-yodo-7-nitro-2,3-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato
de n-butilo

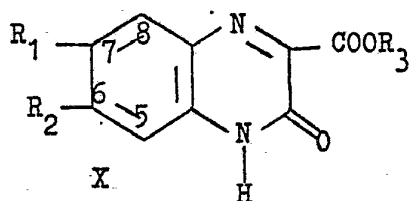
7-nitro-8-cloro-2,3-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato
de isobutilo

6,7-diflúor-2,3-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-propionato de
metalilo.

20 Los compuestos anteriores son especialmente útiles en
el tratamiento o prevención de las infecciones víricas causa-
das por el virus de la influenza o gripe in vivo. La infec-
ción causada por las cepas Maryland B y Ann Arbor, represen-
tativas de las cepas A y B del virus, de los virus de la
25 influenza son tratables por los compuestos de fórmula I. Un
subgrupo determinado de agentes muy activos contra las in-
fecciones de gripe in vivo son los compuestos de la siguien-
te estructura:

30

1



5

donde R^1 y R^2 son halógeno o uno de ellos es nitro y el otro es H y R^3 es alquilo C_1-C_4 , preferiblemente metilo o etilo. Son agentes antivíricos especialmente activos representados por la fórmula X los siguientes:

10

6,7-difluor-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo

6,7-dicloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo

15

6,7-dibromo-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo

6,7-diiodo-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo

6-cloro-7-bromo-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo

20

6-bromo-7-cloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo

7-nitro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo.

La preparación de los compuestos anteriores es ilustrada por los siguientes ejemplos específicos:

25

EJEMPLO 1

Preparación de 6,7-dicloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo

30

Se prepara una solución de 17,7 g de 4,5-dicloro-o-fenilendiamina y 200 ml de etanol anhidro. Se agregan a esta solución 17,4 g de 2-cetomalonato de dietilo y la mezcla se

1 calienta a la temperatura de reflujo durante unas 17 horas.
Los constituyentes volátiles se separan por evaporación a
vacío. Por recristalización del residuo en etanol se obtie-
nen 20 g de 6,7-dicloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-car-
boxilato de etilo formado en la reacción anterior, que funde
5 a 226-227°C.

EJEMPLO 2

Preparación de 6-cloro-7-bromo-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-
carboxilato de etilo

10 Se disuelven 5 g de 2-nitro-4-bromo-5-cloroanilina en
150 ml de benceno. Se agregan con agitación, en atmósfera
de nitrógeno, 5 g del cloruro de ácido del malonato de mono-
etilo. La mezcla de reacción se calienta durante la noche a
la temperatura de reflujo. La cromatografía en capa fina in-
15 dica que la reacción es esencialmente completa en este momen-
to. Se enfría la mezcla de reacción y el benceno se separa
por evaporación a vacío. El residuo que contiene la N-etoxi-
carbonilacetil-(2-nitro-4-bromo-5-cloro)anilina formada en
la reacción anterior se recristaliza en etanol anhidro para
20 dar cristales amarillos esponjosos que funden a 119-121°C.

Se prepara etóxido sódico en condiciones anhidras a par-
tir de 35 ml de etanol anhidro y 1 g de sodio en atmósfera
de nitrógeno. La mezcla se agita hasta que el sodio se ha
disuelto por completo y después se enfría la mezcla a unos
25 0°C. Se agrega la N-etoxicarbonilacetil-2-nitro-4-bromo-5-
cloroanilina y la mezcla resultante se agita a 0°C durante
3 horas aproximadamente. Después la reacción se apaga agre-
gándola sobre 300 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N a 0°C.
Esta mezcla acuosa se agita hasta que se forma un precipita-
do sólido. El precipitado se separa por filtración, se seca
30

1 y la torta del filtro se recristaliza en etanol anhidro. El N-óxido de 6-cloro-7-bromo-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo así preparado funde a 219-221°C; rendimiento = 2 g.

Análisis:

5 Calculado : C, 38,01; H, 2,32; N, 8,06

Encontrado: C, 37,79; H, 2,35; N, 8,24.

Se disuelve 1 g del N-óxido de 6-cloro-7-bromo-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo en 50 ml de tetrahidrofurano. Se agregan 6 ml de tricloruro de fósforo y la mezcla resultante se calienta suavemente a la temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en 500 ml de una mezcla de agua de hielo. En la reacción anterior se forma un sólido que contiene 6-cloro-7-bromo-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo que se separa por filtración; p.f. 203-205°C; rendimiento = 0,6 g.

EJEMPLO 3

Preparación de 6,7-difluor-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo

20 Se agregan con precaución alrededor de 25 ml de anhídrido acético a 25,8 g de 3,4-difluoranilina. La mezcla se agita durante una hora después de completada la adición y a continuación se vierte sobre hielo. El precipitado blanco resultante que contiene la 3,4-difluoracetanilida se separa por filtración y se seca. Por recristalización en una mezcla disolvente de benceno-acetona se obtienen 30 g de 3,4-difluoracetanilida que funde a 125-126°C.

Análisis:

25 Calculado : C, 56,14; H, 4,12; N, 8,12

Encontrado: C, 56,28; H, 4,22; N, 8,16

30 Se prepara una solución de 8,5 g de 3,4-difluoracetani-

1 lida en 50 ml de ácido sulfúrico 18M y se enfría a unos 0°C.
Se agregan gota a gota 10,5 g de nitrato de propilo. La mez-
cla de reacción consiguiente se agita a unos 0°C durante 2
horas y después se vierte sobre una mezcla de agua y hielo.
5 Se separa por filtración un precipitado amarillo pálido que
comprende la 4,5-difluor-2-nitroacetanilida formada en la
reacción anterior. La torta del filtro se lava varias veces
con agua y después se recrystaliza en una mezcla disolvente
de etanol-agua (rendimiento = 9 g). El compuesto funde a
10 105-107°C.

Análisis:

Calculado : C, 44,46; H, 2,80; N, 12,96

Encontrado: C, 44,24; H, 2,76; N, 12,88

15 Una mezcla de 6,51 g de 4,5-difluor-2-nitroacetanilida
y 100 ml de ácido clorhídrico acuoso 6N se calienta a la
temperatura de reflujo durante unas 2 horas. Después se en-
fría la mezcla de reacción y los cristales que se forman se
separan por filtración, se lavan con agua, se secan y se
recrystalizan en una mezcla disolvente de hexano-diclorome-
20 tano. Se obtiene un rendimiento de 5,0 g de 4,5-difluor-2-
nitroanilina que funde a 106-108°C.

Análisis:

Calculado : C, 41,39; H, 7,32; N, 16,07

Encontrado: C, 41,41; H, 7,35; N, 15,85

25 Se prepara una mezcla de reacción que contiene 8,75 g
de 4,5-difluor-2-nitroanilina, 200 ml de etanol y, como ca-
talizador, 1 g de paladio al 10 % en carbón. La mezcla se
hidrogena hasta que se ha absorbido la cantidad teórica de
hidrógeno empleando un aparato de hidrogenación a baja pre-
30 sión. El catalizador se separa por filtración utilizando las

1 precauciones habituales y el producto de la reacción, 4,5-
difluor-o-fenilendiamina, se hace reaccionar con mesoxalato
de dietilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, sin
5 purificarlo más. El producto de esta reacción, 6,7-difluor-
3,4-dihidro-3-ceto-2-quinoxalin-carboxilato de etilo, funde
a unos 193-195°C.

EJEMPLO 4

Preparación de ácido 6,7-difluor-3,4-dihidro-3-oxo-2-quino-
xalin-carboxílico

10 A 2,42 g de 6,7-difluor-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-
carboxilato de etilo se agregan 50 ml de hidróxido sódico
acuoso 2N. La mezcla se calienta a la temperatura de refluj-
o durante 3 horas y después se trata con carbón activo, se
15 enfría y se filtra. El filtrado, que contiene el ácido 6,7-
difluor-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxílico formado
en la reacción anterior, se acidula con ácido clorhídrico
acuoso 12N. El ácido, que es insoluble en la mezcla acuosa
ácida, precipita y el precipitado se separa por filtración.
La torta del filtro se cristaliza en una mezcla disolvente
20 de etanol-acetona para dar 1,3 g de ácido 6,7-difluor-3,4-
dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxílico que funde a 220-225°C.

Análisis:

Calculado : C, 47,80; H, 1,78; N, 12,39

Encontrado: C, 47,73; H, 1,94; N, 12,63

EJEMPLO 5

Preparación de 6,7-diiodo-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-
carboxilato de etilo

30 Se prepara una mezcla de reacción que contiene 76 g de
ácido sulfúrico fumante al 20 %, 10 g de yodo y 10 g de o-di-
nitrobenceno. La mezcla de reacción se agita a una tempera-

1 tura de 170-175°C durante 2 horas y después se enfría. La mez-
cla de reacción enfriada se vierte en hielo y después se fil-
tra. La torta del filtro, que contiene el 1,2-dinitro-4,5-di-
5 yodobenceno formado en la reacción anterior, se disuelve en
1 litro de éter. La solución etérea se lava con bisulfito
acuoso y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y
después se seca. Se separa el éter a vacío y el residuo só-
lido crudo se cristaliza en etanol para dar unas placas par-
10 duzcas constituidas por 1,2-dinitro-4,5-diyodobenceno que
funde a 177-178°C.

Se prepara una solución de 3 g de 1,2-dinitro-4,5-diyodo-
dobenceno en 150 ml de etanol. Se hace pasar amoníaco gaseo-
so a través de la solución mientras se calienta a la tempera-
15 tura de reflujo. Este procedimiento se prosigue hasta que
la cromatografía en capa fina indica que han reaccionado to-
dos los materiales de partida (alrededor de 8 horas). Enton-
ces se reduce el volumen de la solución a un tercio del vo-
lumen original y se enfría la solución. Precipita la 2-nitro-
20 4,5-diyodoanilina formada en la reacción anterior y se reco-
ge por filtración, p.f. 196-197°C; rendimiento = 1,70 g.

Análisis:

Calculado : C, 18,48; H, 1,03; N, 7,18

Encontrado: C, 18,65; H, 1,08; N, 7,33

25 Se prepara una mezcla de reacción a partir de 1,2 g de
2-nitro-4,5-diyodoanilina, 1,8 g de cloruro estannoso y 10
ml de ácido clorhídrico acuoso 12N. La mezcla de reacción
se calienta a una temperatura de 80-100°C con agitación.
Pronto desaparece el color amarillo intenso original de la
solución. Al cabo de 2 horas de calentar y agitar, la mezcla
30 de reacción se vuelca sobre una mezcla de 100 ml de agua y

1 25 ml de hidróxido sódico acuoso. Precipita un sólido de color pardo de 4,5-diyodo-o-fenilendiamina que se recoge por filtración; rendimiento = 0,9 g.

5 Se prepara una solución a partir de 0,9 g de 4,5-diyodo-o-fenilendiamina y 25 ml de etanol. Se agregan 5 g de cetomalonato de dietilo y la mezcla resultante se calienta a la temperatura de reflujo y agitando durante la noche. Después se enfría la mezcla de reacción. Precipita el 6,7-diyodo-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo
10 formado con la reacción anterior y se recoge por filtración; rendimiento = 0,8 g; p.f. 275-276°C.

Análisis:

Calculado : C, 28,09; H, 1,70; N, 5,96

Encontrado: C, 28,01; H, 1,72; N, 6,07

15 EJEMPLO 6

Hidrólisis del 6,7-dicloro-3,4-dihidro-2-oxo-3-quinoxalin-carboxilato de etilo

20 Se disuelve 1 g de 6,7-dicloro-3,4-dihidro-2-oxo-3-quinoxalin-carboxilato de etilo en una mezcla de 25 ml de isopropanol y 75 ml de agua. Se agregan 5 g de hidróxido potásico y la mezcla resultante se calienta a la temperatura de reflujo durante 5 minutos. La mezcla de reacción caliente se decolora con carbón activo y se filtra. El filtrado se
25 acidula con ácido clorhídrico acuoso 12N. Precipitan unos cristales amarillos aciculares que contienen el ácido 6,7-dicloro-3,4-dihidro-2-oxo-3-quinoxalin-carboxílico formado en la hidrólisis anterior. El ácido se recoge por filtración, p.f. >300°C.

1

EJEMPLO 7

Preparación de ésteres

5

El ácido 6,7-dicloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxílico preparado a partir del correspondiente éster etílico por el procedimiento del Ejemplo 6 se esterifica con metanol de acuerdo con el siguiente procedimiento:

10

Se mezclan 2 g del ácido libre y 20 ml de metanol anhidro con una cantidad catalítica de eterato de trifluoruro de boro disuelto en metanol. La mezcla se calienta a la temperatura de reflujo durante 60 horas después de lo cual se enfría y filtra. El 6,7-dicloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de metilo separado se aísla por filtración; peso = 153 g; color = amarillo verdoso; p.f. 258-260°C.

15

EJEMPLO 8

Preparación alternativa de ésteres

20

En 100 ml de benceno se suspende 1 g del ácido 6,7-dicloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxílico preparado por hidrólisis del éster etílico por el procedimiento del Ejemplo 6. A esta suspensión se agregan 10 ml de cloruro de tionilo. La mezcla resultante se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 horas, transcurridas las cuales los constituyentes volátiles se separan por evaporación a vacío. El residuo, que contiene el cloruro de 6,7-dicloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilo, se mezcla con 50 ml de isopropanol y la mezcla resultante se calienta a la temperatura de reflujo durante 48 horas. El exceso de isopropanol se separa por evaporación a vacío para dar 1,05 g de 6,7-dicloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de isopropilo en forma de sólido amarillo pálido que funde a 210-211°C después de recristalizarlo en isopropanol.

25

30

1 Análisis:

Calculado : C, 47,86; H, 3,35; N, 9,30

Encontrado: C, 48,16; H, 3,44; N, 9,28

5 El éster alílico correspondiente se prepara por el procedimiento anterior; p.f. 228-230°C con descomposición.

Análisis:

Calculado : C, 48,19; H, 2,70; N, 9,37

Encontrado: C, 47,89; H, 2,66; N, 9,42.

10 El éster n-butílico correspondiente se prepara por el procedimiento anterior y funde a 177-178°C después de recristalizarlo en isopropanol.

Análisis:

Calculado : C, 49,54; H, 3,84; N, 8,89

Encontrado: C, 50,56; H, 3,80; N, 8,94

15 EJEMPLO 9

Preparación de 6,7-dibromo-3,4-dihidro-3-oxoquinoxalin-carboxilato de etilo

20 Se mezclan 10 g de 3,4-dibromoanilina con 40 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción resultante se calienta a una temperatura comprendida entre 100 y 105°C durante una hora, transcurrida la cual se vierte sobre una mezcla de hielo y agua. Después de agitar durante la noche, la mezcla acuosa forma un precipitado blanquecino que pesa 11,5 g y funde a 90-95°C, que contiene la 3,4-dibromoacetanilida.

25 Se mezclan 2,5 g de 3,4-dibromoacetanilida con 8 ml de ácido sulfúrico acuoso 18N a 0°C. Se añaden 1,5 g de nitrato de propilo mientras se mantiene la temperatura de reacción entre 0 y 2°C. La mezcla de reacción enfriada se agita durante una hora a la misma temperatura y después se vierte en una mezcla de hielo y agua. Precipita un sólido amarillo

30

1 que contiene la 4,5-dibromo-2-nitroacetanilida formada en la reacción anterior y se recoge por filtración. Por recristalización en etanol se obtienen 1,2 g de 3,4-dibromo-6-nitroacetanilida que funde a 140-141°C.

5 Se calienta a la temperatura de reflujo, durante 30 minutos, 1ug de 4,5-dibromo-2-nitroacetanilida con 30 ml de ácido clorhídrico acuoso 6N. Después la mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de agua y hielo y se agita. El pH de la solución se ajusta a 12 con un álcali. El precipitado amarillo brillante resultante se separa por filtración,
10 se lava y se seca; rendimiento = 0,85 g de 4,5-dibromo-2-nitroanilina que funde a 204-205°C.

15 Se suspenden 5 g de 4,5-dibromo-2-nitroanilina en 200 ml de etanol anhidro al que se han agregado alrededor de 10 g de níquel Raney. La mezcla de hidrogenación se introduce en un aparato de hidrogenación a baja presión, a una presión de hidrógeno de 55 psi (3,8 kg/cm²). Se produce una rápida absorción de hidrógeno que cesa al cabo de unos 25 minutos, en cuyo momento ha desaparecido el color amarillo
20 intenso originalmente presente lo que indica la reducción completa del grupo nitro a un grupo amino. La hidrogenación se prosigue durante media hora más y después la mezcla de hidrogenación se trata por filtración del catalizador, lavado del catalizador filtrado y evaporación de los constituyentes volátiles del filtrado. Se obtiene un rendimiento de
25 4,1 g de 4,5-dibromo-o-fenilendiamina.

30 La 4,5-dibromo-o-fenilendiamina se cicla al correspondiente éster de ácido quinoxalin-carboxílico por el procedimiento del Ejemplo 1, utilizando 4,1 g de la diamina y 2,7 g de cetomalonato de dietilo en 75 ml de etanol anhidro.

1 El 6,7-dibromo-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo así preparado funde a 235-236°C (rendimiento = 3,9 g).

EJEMPLO 10

Preparación de β -(6,7-dibromo-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin)

propionato de etilo

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, se reducen 5 g de 3,4-dibromo-6-nitroanilina en etanol anhidro con níquel Raney para dar 4,5-dibromo-o-fenilendiamina que no se
10 aisla sino que se mezcla inmediatamente con 2,47 g de ácido 2-cetoglutárico. Se agregan 100 ml de etanol y la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Se obtienen 3 g de ácido β -(6,7-dibromo-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin)propiónico que funde a 249-250°C. El ácido libre se
15 convierte en el correspondiente éster etílico por el procedimiento del Ejemplo 8. El β -(6,7-dibromo-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin)propionato de etilo así preparado funde a 189-190°C.

20 Siguiendo el procedimiento anterior, la 4,5-dicloro-o-fenilendiamina se hace reaccionar con ácido 2-cetoglutárico en etanol para dar ácido 6,7-dicloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalina. Por reacción del ácido libre con etanol en presencia de eterato de trifluoruro de boro se obtiene el correspondiente éster etílico del ácido β -(6,7-dicloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin)propiónico que funde a 183,5-184,5°C. El
25 ácido libre da el siguiente análisis:

Calculado : C, 46,02; H, 2,81; N, 9,76

Encontrado: C, 45,79; H, 2,53; N, 9,64

EJEMPLO 11

Preparación de 6(7)-cloro-7(6)-bromo-3,4-dihidro-3-oxo-2-
quinoxalin-carboxilato de etilo

La 3-cloro-4-bromoacetanilida preparada por el procedimiento del Ejemplo 9 se nitra con ácido sulfúrico acuoso 18M y nitrato de propilo a 0°C, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9. El producto de reacción se trata agregándolo a una mezcla de hielo y agua y agitando. Precipita un polvo amarillo que contiene la 4-bromo-5-cloro-2-nitroacetanilida y se recoge por filtración. Por recristalización en etanol se obtienen cristales que funden a 128-130°C, rendimiento = 38 g.

La 4-bromo-5-cloro-2-nitroacetanilida se hidroliza a la amina libre por el procedimiento del Ejemplo 3. Reduciendo 5 g de la 4-bromo-5-cloro-2-nitroanilina así formada con níquel Raney, por el procedimiento del Ejemplo 9, se obtienen 3,35 g de 4-bromo-5-cloro-o-fenilendiamina. Se hacen reaccionar 1,66 g de la diamina con 0,85 g de cetomalonato de dietilo calentando a reflujo en un disolvente de ambos durante 2,5 horas. Precipitan cristales aciculares amarillos que contienen el 6(7)-cloro-7(6)-bromo-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo y se recogen por filtración, p.f. 185-195°C; rendimiento = 111 g.

Siguiendo el procedimiento anterior, se hace reaccionar la 4-nitro-o-fenilendiamina con cetomalonato de dietilo para dar 6(7)-nitro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo. El compuesto solidifica después de enfriar. El sólido se aísla por filtración y la torta del filtro se lava con isopropanol. Rendimiento = 70 %.

Análisis:

Calculado : C, 50,20; H, 3,45; N, 15,96

Encontrado: C, 50,36; H, 3,50; N, 16,10

EJEMPLO 12

Preparación de 6,7-dicloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-
carboxilato de β -cloroetilo

Se prepara cloruro de 6,7-dicloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carbolilo por el procedimiento del Ejemplo 8. Se agitan 2,2 g del cloruro de ácido con un exceso de β -cloroetanol a 130°C durante 2 horas, en atmósfera de nitrógeno. El exceso de β -cloroetanol se separa por evaporación a vacío a 50°C. El compuesto residual, 6,7-dicloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de β -cloroetilo se recristaliza en una mezcla disolvente de isopropanol-acetona para dar 1,55 g de copos amarillos esponjosos que funden a 214-215°C.

EJEMPLO 13

Preparación de 6,7-dicloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-
carboxilato de ciclobutanometilo

Se mezclan 5 g del ácido 6,7-dicloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxílico, preparado por el procedimiento del Ejemplo 6, con 25 g de ciclobutanol y 5 ml de eterato de trifluoruro de boro en un matraz de fondo redondo de 50 ml. La mezcla de reacción se calienta a reflujo a 140°C durante 2 horas, disolviéndose todo el material de partida. La cromatografía en capa fina indica que ya no queda material de partida. Al enfriar cristalizan agujas de color pardo amarillento brillantes. La mezcla de reacción se diluye con 25 ml de isopropanol y se refrigera. El producto, 6,7-dicloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de ciclobutanometilo se separa por filtración y se lava una vez con 25 ml de hexano para dar 3,55 g de producto que funde a 183-184°C.

1

EJEMPLO 14

Preparación de 6-nitro-8-cloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxa-
lin-carboxilato de etilo y 7-nitro-5-cloro-3,4-dihidro-3-
oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo

5

Se disuelven 1,87 g de 3-cloro-5-nitro-o-fenilendiamina en 15 ml de etanol anhidro. La solución se calienta a la temperatura de reflujo durante 24 horas. Los constituyentes volátiles se separan por evaporación a vacío. Por recristalización del residuo en una solución etanólica se obtiene la mezcla de 6-nitro-8-cloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo y su isómero 7-nitro-5-cloro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo, con un punto de fusión de 180-200°C.

10

EJEMPLO 15

15

Preparación de 6-metil-8-nitro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxa-
lin-carboxilato de etilo y 7-metoxi-5-nitro-3,4-dihidro-3-
oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo

20

Se disuelven 1,83 g de 3-nitro-5-metoxi-o-fenilendiamina en 25 ml de etanol anhidro y se agregan 1,8 g de cetomalonato de dietilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 48 horas. Los constituyentes volátiles se evaporan a vacío. El residuo se recristaliza en una solución de propanol-etanol para dar 2,2 g de la mezcla de 6-metoxi-8-nitro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo y su isómero 7-metoxi-5-nitro-3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-carboxilato de etilo.

25

30

La Tabla I dada a continuación contiene los compuestos preparados por uno de los procedimientos de reacción anteriores. La tabla da los grupos sustituyentes determinados, indica si el compuesto se ha preparado en forma pura o como mez

1 cla de isómeros y contiene el análisis elemental (calculado
y encontrado) para cada compuesto. Además, se ha atribuido
una letra a cada compuesto para facilitar la lectura de los
resultados de los ensayos en las tablas subsiguientes.

5

10

15

20

25

30

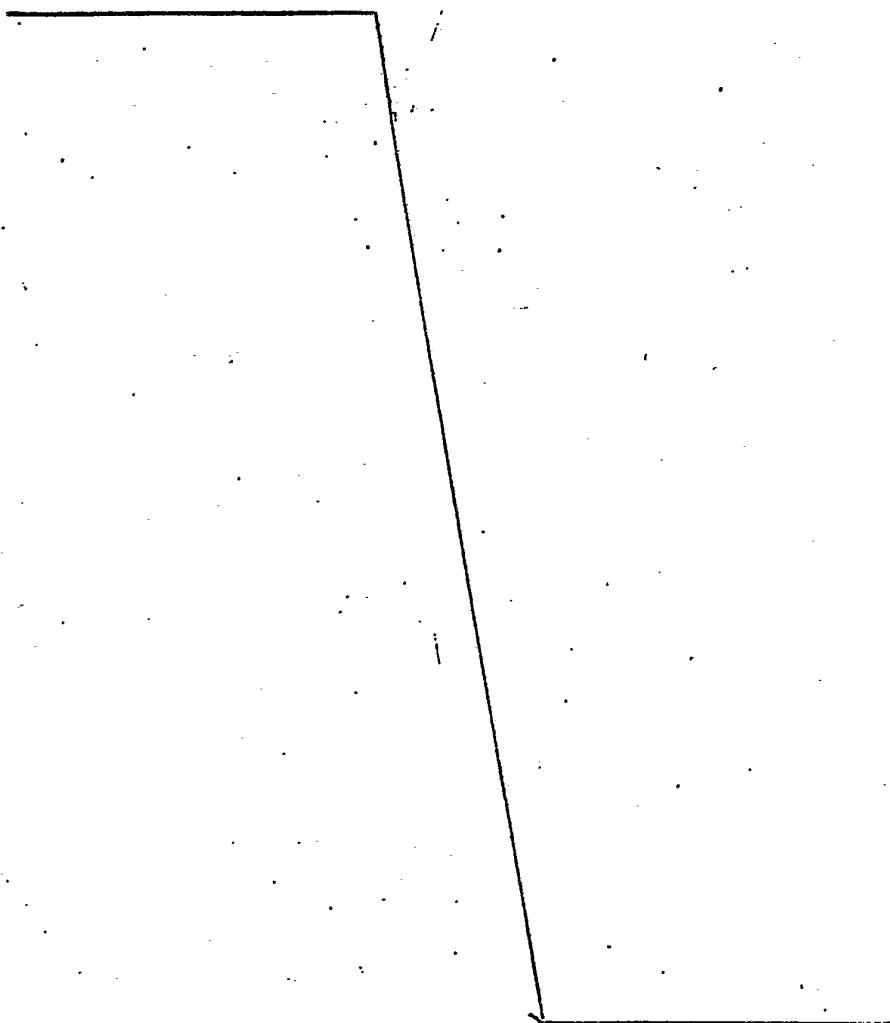
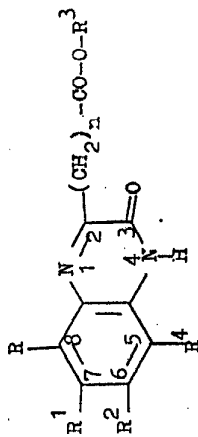


TABLA I



Compuesto	R, R ⁴	R ¹	R ²	R ³	n	Análisis, calculado			Análisis, encontrado		
						C	H	N	C	H	N
A	H	NO ₂	H	etilo	0	50,20	3,45	15,96	50,36	3,50	16,10
B	H	H	NO ₂	etilo	0						
C	H	Cl	Cl	H	2	46,02	2,81	9,76	45,79	2,53	9,64
D	H	Cl	Cl	metilo	0	43,98	2,21	10,26	44,24	2,15	10,50
E	H	Cl	Cl	etilo	0	46,02	2,81	9,76	46,15	2,99	9,95
F	H	Cl	Cl	H	0	41,73	1,56	10,81	41,44	1,67	10,80
G	H	I	I	etilo	0	28,09	1,70	5,96	28,01	1,72	6,07
H	H	Cl	Cl	n-butilo	0	49,54	3,84	8,89	50,56	3,93	8,95
I	H	F	F	etilo	0	51,98	3,17	11,02	51,98	3,32	10,86
J	H	Cl	Cl	isopropilo	0	47,86	3,35	9,30	48,16	3,44	9,28
K	H	Cl	Cl	β-Cl-etilo	0	41,06	2,18	8,71	40,80	2,29	8,65
L	H	Cl	Cl	alilo	0	48,19	2,70	9,32	47,89	2,66	9,42
M	H	Cl	Cl	ciclobutil- metilo	0	51,40	3,70	8,56	51,17	3,69	8,83
N	H	Br	Br	etilo	0	35,14	2,14	7,45	35,40	2,36	4,56
O	H	Br	Br	etilo	2	38,61	2,97	6,93	38,85	3,16	6,18
P	H	Cl	Cl	etilo	2	49,52	3,81	8,89	49,37	3,63	8,83
Q	H	Br	Br	H	2	35,11	2,13	7,45	35,35	1,95	7,60
R	H	Br	Cl	etilo	0	39,85	2,43	8,45	39,43	2,59	8,52
S	H	Cl	Br	etilo	0						
T	NO ₂	CH ₃ O	H	etilo	0	49,15	3,78	16,33	48,97	3,74	14,06
U	NO ₂ *	H	CH ₃ O	etilo	0						
V	Cl	H	NO ₂	etilo	0	44,32	2,69	14,12	44,71	2,86	14,07
W	Cl*	NO ₂	H	etilo	0						

* 5-sustituente. (R⁴)

1

5

10

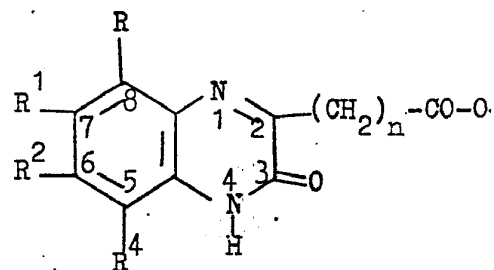
15

20

25

30

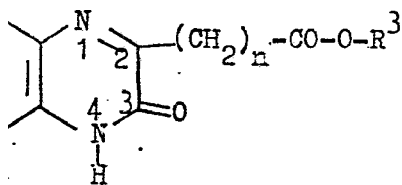
TABLA I



Compuesto	R, R ⁴	R ¹	R ²	R ³	n	Análisis C	
10	A	H	NO ₂	H	etilo	0	50,20
		H	H	NO ₂	etilo	0	
	B	H	Cl	Cl	H	2	46,02
	C	H	Cl	Cl	metilo	0	43,98
	D	H	Cl	Cl	etilo	0	46,02
15	E	H	Cl	Cl	H	0	41,73
	F	H	I	I	etilo	0	28,09
	G	H	Cl	Cl	n-butilo	0	49,54
	H	H	F	F	etilo	0	51,98
	I	H	Cl	Cl	isopropilo	0	47,86
20	J	H	Cl	Cl	β-Cl-etilo	0	41,06
	K	H	Cl	Cl	alilo	0	48,19
	L	H	Cl	Cl	ciclobutil- metilo	0	51,40
	M	H	Br	Br	etilo	0	35,14
	N	H	Br	Br	etilo	2	38,61
25	O	H	Cl	Cl	etilo	2	49,52
	P	H	Br	Br	H	2	35,11
	Q	H	Br	Cl	etilo	0	39,85
		H	Cl	Br	etilo	0	
	R	NO ₂	CH ₃ O	H	etilo	0	49,15
		NO ₂ *	H	CH ₃ O	etilo	0	
30	S	Cl	H	NO ₂	etilo	0	44,32
		Cl*	NO ₂	H	etilo	0	

* 5-sustituyente. (R⁴)

TABLA I



n	Análisis, calculado			Análisis, encontrado		
	C	H	N	C	H	N
0	50,20	3,45	15,96	50,36	3,50	16,10
0						
2	46,02	2,81	9,76	45,79	2,53	9,64
0	43,98	2,21	10,26	44,24	2,15	10,50
0	46,02	2,81	9,76	46,15	2,99	9,95
0	41,73	1,56	10,81	41,44	1,67	10,80
0	28,09	1,70	5,96	28,01	1,72	6,07
0	49,54	3,84	8,89	50,56	3,93	8,95
0	51,98	3,17	11,02	51,98	3,32	10,86
0	47,86	3,35	9,30	48,16	3,44	9,28
0	41,06	2,18	8,71	40,80	2,29	8,65
0	48,19	2,70	9,32	47,89	2,66	9,42
0	51,40	3,70	8,56	51,17	3,69	8,83
0	35,14	2,14	7,45	35,40	2,36	4,56
2	38,61	2,97	6,93	38,85	3,16	6,18
2	49,52	3,81	8,89	49,37	3,63	8,83
2	35,11	2,13	7,45	35,35	1,95	7,60
0	39,85	2,43	8,45	39,43	2,59	8,52
0						
0	49,15	3,78	16,33	48,97	3,74	14,06
0						
0	44,32	2,69	14,12	44,71	2,86	14,07
0						

1 Los compuestos representados por las Fórmulas I, II,
III o X anteriores son activos in vitro e in vivo contra dos
cepas diferentes del virus de la gripe, Maryland B y Ann
Arbor. La actividad antiviral in vitro fué determinada como
5 sigue:

 En unos matraces Falcon de 25 cc se cultivaron células
de riñón de mono verde africano (BSC-1) o células HELA (5-3)
a 37°C, en el medio 199, con un 5 % de suero bovino fetal
inactivado (FBS), penicilina (150 unidades/1 ml) y estrepto-
10 micina (150 mcg/ml). Cuando se formaron monocapas confluen-
tes, se retiró el medio de cultivo sobrenadante y se agrega-
ron a cada matraz 0,3 ml de una dilución apropiada del virus
de la gripe Maryland B o Ann Arbor. Después de adsorber du-
rante una hora a la temperatura ambiente, la lámina de cé-
15 lulas infectadas de virus se cubrió con un medio que conte-
nía 1 parte de Ionagar n° 2 al 1 % y 1 parte de medio 199
de concentración doble con FCS (suero de ternera fetal) pe-
nicilina y estreptomycinina y conteniendo también el fármaco
a concentraciones de 100, 50, 25, 12, 6 y 3 microgramos por
20 mililitro (mcg/ml). El matraz que no contenía fármaco servía
como control. Las soluciones madre de los compuestos de qui-
noxalínona se prepararon en una dilución de dimetilsulfóxido
a una concentración de 10^4 mcg/ml. Los matraces se incubaron
durante 72 horas a 37°C. Se observaron placas en las áreas
25 donde los virus infectaban a las células y se reproducían en
ellas. Se agregó a cada matraz una solución de formalina al
10 % y acetato sódico al 2 % para inactivar los virus y fijar
la lámina de células a la superficie del matraz. Se contaron
las placas de virus, independientemente de su tamaño, después
30 de teñir las zonas celulares circundantes con violeta cristal.

1

El número de placas se comparó con el número de placas de control a cada concentración del fármaco. La actividad del compuesto se expresó como porcentaje de inhibición de las placas. En la Tabla II dada a continuación, la columna 1 da la letra asignada al compuesto y las columnas 2 y 4 la I_{50} , la cantidad de fármaco en mcg/ml que inhibe al 50 % de las placas.

5

La actividad in vivo se determinó como sigue:

10

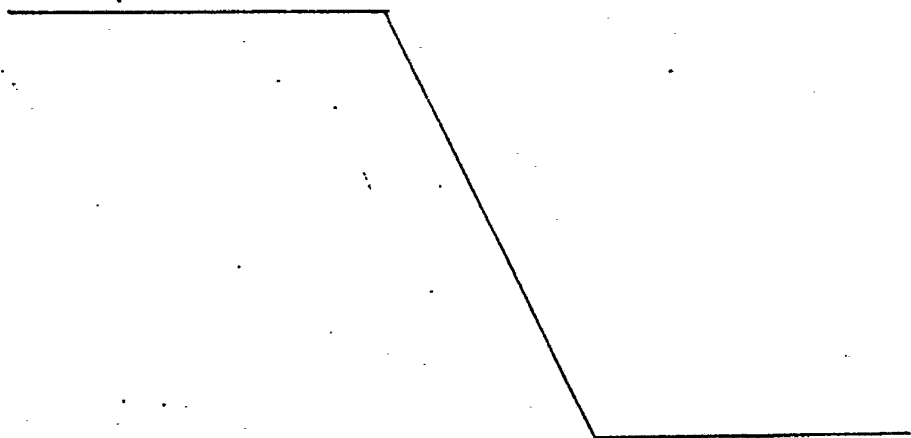
Unas hembras de ratón, suizo blanco (11-13 g) de la raza McAllister se inyectaron con diluciones acuosas de cepas Ann Arbor o Maryland B del virus de la gripe en un aparato de inyección neumático. Veinticuatro y 4 horas antes de la infección y 24 y 48 horas después de la infección, se inyectaron por vía intraperitoneal (IP) o se administraron por vía oral (OR) mediante purga unas dosis graduales del fármaco. Se determinó el número de muertes. En la Tabla II, columna 5, se da la dosis de cada fármaco a la cual se produce un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia y la columna 6 da la vía de administración.

15

20

25

30



1

TABLA II

5

10

15

20

25

30

Compuesto	Virus de la gripe Maryland B	Virus de la gripe Ann Arbor	
	<u>in vitro</u> I ₅₀	<u>in vitro</u> I ₅₀	<u>in vivo</u> Vía Dosis, mg/kg
A	40		IP 80
B			IP 50
C	<10		IP 60
D	38		IP,OR 40
E	<71	<100	IP 50
F		activo	80
G	38		
H	5 <10		
I			
J	58	76	
K	33	75	
L	15	20	
M			IP,OR 40-80
Q			IP 80
R			IP 80
S			IP 80

Los compuestos representados por las Fórmulas I, II, III o X también han demostrado actividad in vitro contra otros virus en un ensayo de supresión de placas similar al utilizado para determinar la actividad contra los virus de la gripe Mayland B o Ann Arbor. La Tabla III dada a continuación contiene los resultados de estos ensayos. En la Tabla I, la columna 1 da el símbolo alfabético del compuesto, la columna 2 el virus contra el cual se ha ensayado el compuesto y la columna 3 la dosis en microgramos/ml a la cual se ha hallado actividad.

1

TABLA III

<u>Símbolo del compuesto</u>	<u>Virus</u>	<u>Nivel de actividad en mcg/mg</u>
A	Vacuna	2000
5	Echo 10	2000
	Coxsackie A-21	2000
10	D Semliki Forest	2000
	Polio III	1000-2000
	Vacuna	2000
15	Herpes simplex	1000-2000
	G Echo 10	2000
	H Vacuna	2000
20	Polio III	2000
	I Semliki Forest	2000
	Vacuna	2000
25	Herpes simplex	2000
	J Vacuna	2000
	L Echo 10	2000
30	Vacuna	2000
	Herpes simplex	2000
	M Echo 10	2000
	N Echo 10	2000
	Herpes simplex	2000
	O Herpes simplex	2000
	Echo 10	2000

1

TABLA III

<u>Símbolo del compuesto</u>	<u>Virus</u>	<u>Nivel de actividad en mcg/mg</u>	
P	Echo 10	2000	
5	Q	Yacuna	2000
		Polio III	2000
		Vacuna	2000
10	R	Herpes simplex	2000
		Echo 10	2000
15	S	Echo 10	2000
		Vacuna	2000
		Herpes simplex	2000

15

20

25

30

Las tablas anteriores ponen de manifiesto que los quinoxalin-2-carboxilatos de fórmulas I, II, III o X presentan actividad in vivo e in vitro contra el virus de la gripe, cepas A y B, y actividad in vitro contra otros virus. Para uso in vitro los compuestos pueden ser formulados disolviéndolos en un alcohol inferior, por ejemplo etanol o metanol, o a baja concentración como emulsión en agua utilizando un agente tensoactivo. Si R³ en la fórmula I es H, puede utilizarse una sal metálica alcalina del ácido en solución acuosa. La composición antivírica que contiene una quinoxalina de acuerdo con la fórmula I como ingrediente activo es, por lo tanto, aplicada al hábitat del virus in vitro, incluidos en estos hábitats las paredes de las habitaciones de hospitales las mesas de laboratorio, el material de vidrio de laboratorio y similares. Los compuestos también pueden ser agregados a los cultivos tisulares para suprimir el crecimiento vírico en los mismos. Para uso in vivo, los compuestos pueden ser

1 administrados por vía parenteral u oral. Para la administra-
ción parenteral, por ejemplo por la vía intraperitoneal em-
pleada en el trabajo experimental antes descrito, el compues-
to puede disolverse en agua que contenga 2 % de un agente
5 tensoactivo, especialmente un emulphor (un ácido graso polihidroxilado). Naturalmente, se prefiere la administración por
vía oral. Para vía oral, se mezcla una quinoxalina de fórmula I con uno o más medios extendedores habituales, farmacéu-
ticamente aceptables, como almidón, sacarosa, lactosa, carbonato cálcico, etc y la mezcla se introduce en cápsulas de ge-
10 latina telescópica vacías, de manera que cada cápsula contenga una cantidad de quinoxalina eficaz para suprimir el crecimiento del virus de la gripe, ya sea posible o real. En
otras palabras, los compuestos pueden ser utilizados profi-
15 lácticamente o como agentes curativos. Alternativamente, el fármaco puede mezclarse con diversos excipientes como almidón, agentes lubricantes, agentes humectantes, etc, tales como ácido esteárico, estearato magnésico y similares y la mezcla puede comprimirse en tabletas, conteniendo cada table-
20 ta una cantidad del fármaco eficaz para abortar o curar un ataque de gripe. Estas tabletas pueden ser marcadas para proporcionar medias o cuartas dosis cuando la droga se administra a niños. Los compuestos también pueden ser administrados en solución o suspensión.

25 Los compuestos representados por una o más de las fórmulas I, II, III y X anteriores se administran a los mamíferos susceptibles de infecciones por el virus de la gripe, tales como caballos, ratones, cerdos y seres humanos. Entre
30 los seres humanos, los compuestos se administran profilácticamente, especialmente a los ancianos, niños pequeños, enfer-

1180

1 meras, médicos y otro personal hospitalario o de salud pública, cuando haya evidencia de una epidemia inminente de gripe. Los compuestos también pueden ser administrados a cualquiera que haya de estar en contacto con un paciente de gripe.

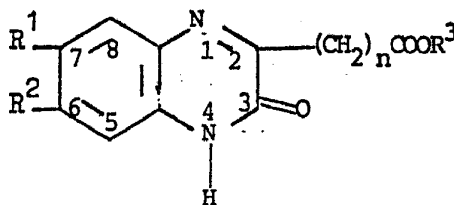
5 Una ventaja especial del procedimiento terapéutico de esta invención es que los compuestos pueden ser administrados profiláctica o terapéuticamente a los pacientes sin determinar previamente de qué cepa de virus de la gripe, A o B, se trata ya que los compuestos son eficaces contra ambas cepas.

10

En resumen, la patente de invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación de una nueva 3,4-dihidro-3-oxoquinoxalina de Fórmula I:



I

20 donde

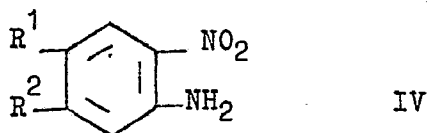
25 R¹ y R² son individualmente H, NO₂, CH₃O o halógeno, de manera que por lo menos uno de los radicales R¹ o R² sea distinto de H, de forma que si ninguno de los radicales R¹ o R² es NO₂ o CH₃O, R¹ y R² son ambos individualmente halógeno y de manera que uno de los radicales R¹ o R² es CH₃O solamente si el otro es NO₂;

30 R³ es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo

1 C₃-C₄, H o 2-cloroetilo y
n es 0 o 2;

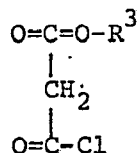
cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar una
2-nitroanilina 4,5-disustituída de fórmula:

5



donde R¹ y R² son los definidos anteriormente, con un cloru-
ro de alquilmalonilo de fórmula

10



donde R³ es el definido anteriormente, en un disolvente iner-
te de ambos reactivos, a 50-115°C, para formar la correspon-
diente alquilmalonilamida sobre el nitrógeno anilínico; se-
15 guido de anelación en presencia de etóxido sódico a 0°C pa-
ra formar el quinoxalin-N¹-óxido y seguido de tratamiento
con tricloruro de fósforo en un disolvente inerte a 5-25°C.

15

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la
20 preparación de 6,7-dibromo-4,5-dihidro-3-oxo-2-quinoxalin-
carboxilato de etilo por reacción de 2-nitro-4,5-dibromoani-
lina con cloruro de etilmalonilo en benceno a reflujo, para
formar la etilmalonilamida sobre el nitrógeno anilínico;
seguido de anelación en presencia de etóxido sódico a 0°C
25 para formar el quinoxalin-N¹-óxido y seguido de tratamiento
con tricloruro de fósforo y tetrahidrofurano a 25°C.

20

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la patente de invención que se solicita por:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA NUEVA 3,4-DIHI-
30 DRO-3-OXOQUINOXALINA.

25

30

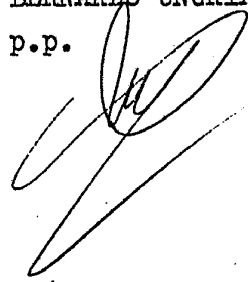
1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva, que consta de treinta y cuatro
páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 19 octubre 1.979

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25

30