

Synthesis of New 2,3-diarylquinoxaline and Quinoxaline Oxide Derivatives as Potential Anticancer and Anti-microbial Agents

Ahmadreza Bekhradnia¹,
Bahare Gilannejad²,
Samira Qaraje²,
Hamid Irannejad³

¹ Associate Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Pharmacy Student, Faculty of Pharmacy, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received December 10, 2014 ; Accepted February 15, 2015)

Abstract

Background and purpose: Quinoxaline derivatives are standing interest of people who work on anti-cancer drugs. There are many reports about using these agents as DNA cleaving, transglutaminase 2 inhibitor, topoisomerase II inhibitor and tumor antibiotic. Other drugs used in treatment of tuberculosis such as isoniazid, pyrazinamide and rifampin have similar structures to quinoxaline and quinoxaline 1, 4-di-N-oxide derivatives. This study aimed to prepare 2, 3 diaryl quinoxaline and quinoxaline oxide as potential anticancer and antituberculosis compounds.

Materials and methods: The first step involved the conversion of benzaldehyde to benzoine in the presence of sodium cyanide. Direct oxidation of related benzoines to 1,2-diketone compounds were performed using nitric acid which then underwent a nucleophilic attack by phenylenediamine that led to quinoxaline derivatives in high yield. Subsequently, anhydride acetic acid and hydrogen peroxide was employed for the oxidation quinoxaline derivatives to desired 1,4- N-oxide quinoxaline.

Results: The 2,3-diarylquinoxaline and quinoxaline oxide derivatives were synthesized and their chemical structures were confirmed using ¹H-NMR and IR spectroscopy.

Conclusion: In this study an efficient method was developed for the preparation of novel derivatives of quinoxaline and 1,4- N-oxide quinoxaline as potential anticancer and antituberculosis agents.

Keywords: Quinoxalin derivatives, quinoxaline- N-oxide derivatives, anti-microbial, anticancer

سنتر مشتقات جدید ۲ و ۳-دی آریل کینوکسالیین و کینوکسالیین اکسید با پتانسیل اثرات ضد سرطانی و ضد میکروبی

احمد رضا بخردنیا^۱بهاره گیلان نژاد^۲سمیرا قره جه^۲حمید ایران نژاد^۳

چکیده

سابقه و هدف: امروزه توجه ویژه‌ای به مشتقات کینوکسالیین و کینوکسالیین اکسایدها به عنوان عوامل ضد سرطان شده است. هم‌چنین گزارشاتی مبنی بر کاربرد این ترکیبات به عنوان عوامل شکست DNA مهارکننده ترانس گلو تامیناز II، مهارکننده توپوایزومراز II و آنتی بیوتیک ضد تومور صورت گرفته است. از سویی دیگر داروهای مورد استفاده در سل شامل ایزونیاژید، پیرازینامید و ریفامپین دارای شباهت‌های ساختاری با کینوکسالیین‌ها و کینوکسالیین اکسایدها هستند. از این رو در این مطالعه تلاش شده تا مشتقات جدید ۲ و ۳-دی آریل کینوکسالیین و کینوکسالیین اکسید با هدف اثرات ضد سرطان و ضد سل ساخته شود.

مواد و روش‌ها: برای تهیه کینوکسالیین ابتدا بنز آلدهید در مجاورت با سدیم سیانید قرار گرفت و بنزوئین ایجاد شد. با اکسیداسیون بنزوئین توسط نیتریک اسید غلیظ بنزیل دی کتون به دست آمد و از مجاورت آن با فنیلن دی آمین کینوکسالیین ساخته شد و با اکسید کردن آن با مخلوط انیدریداستیک و پراکسید هیدروژن فرم N-اکساید کینوکسالیین به دست آمد.

یافته‌ها: مشتقات ۲ و ۳-دی آریل کینوکسالیین و کینوکسالیین اکسید ساخته و تولید آن‌ها توسط طیف NMR و IR تایید شد.

استنتاج: در این مطالعه، یک روش کارآمد برای تهیه مشتقات ۱ و ۴-کینوکسالیین اکسید با پتانسیل ضد سرطانی و ضد سل ارائه شده است.

واژه های کلیدی: مشتقات کینوکسالیین، مشتقات کینوکسالیین اکساید، اثرات ضد میکروبی، اثرات ضد سرطانی

مقدمه

و سایر علائم ظاهری عدم بلوغ را دارند و ممکن است اختلالات کروموزومی کمی یا کیفی، از جمله جابه‌جایی‌های گوناگون و پدیدار شدن ردیف‌های ژنی تقویت شده را از خود بروز دهند. چنین سلول‌هایی بیش از حد تکثیر می‌یابند و تومورهای موضعی ایجاد می‌کنند

اساساً سرطان یک بیماری سلولی است که مشخصه آن‌جا به جا شدن مکانیسم‌های کنترل حاکم بر تکثیر و تمایز سلول است. سلول‌هایی که تحت تغییر شکل نوپلاستیک قرار گرفته‌اند، معمولاً آنتی‌ژن‌هایی در سطح سلول ارایه می‌نمایند که ظاهراً از نوع طبیعی جنینی بوده

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۷۶۱ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

E-mail: reza-bnia@yahoo.com

مؤلف مسئول: احمد رضا بخردنیا - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

۱. دانشیار، گروه شیمی دارویی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

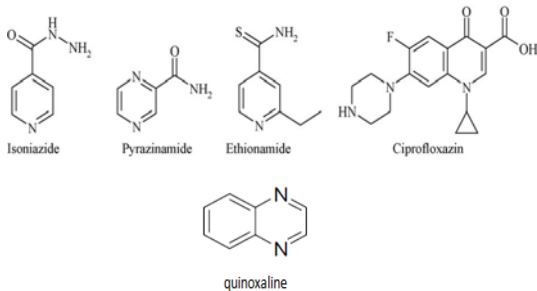
۲. دانشجوی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، گروه شیمی دارویی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

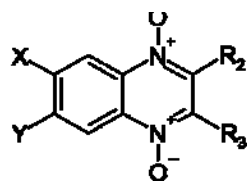
تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۹/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۳/۹/۱۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۱۱/۲۶

۲۰۰۹ سنتز شدند و اثرات ضد سل آن‌ها بررسی شده است (تصویر شماره ۳) (۸).

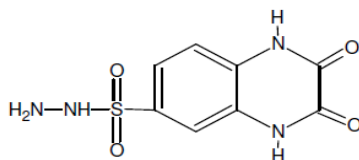
در تحقیق دیگری در سال ۲۰۰۹ ترکیبات کینوکسالیین-۲-کربوکسیلات-۱ و ۴-دی ان اکساید به عنوان ترکیبات ضد باکتری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس معرفی شدند (تصویر شماره ۴) (۹).



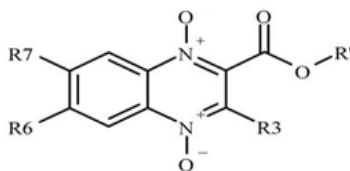
تصویر شماره ۱: کینوکسالیین، بیوازیوستر کینولین، پیریدین و پیرازین



تصویر شماره ۲: کینوکسالیین اکساید



تصویر شماره ۳: ساختار سولفاکینوکسالیین



تصویر شماره ۴: کینوکسالیین-۲-کربوکسیلات-۱ و ۴-دی ان اکساید

مواد و روش‌ها

ابتدا بنزآلدئید و مشتقات آن، در حضور سدیم

که می‌تواند ساختمان‌های طبیعی مجاور را تحت فشار یا تهاجم قرار دهد (۱). پتانسیل داروهای شیمی درمانی (ضد سرطان) در میان مشتقات کینوکسالیین به عنوان آنالوگ‌های کلاسیک و غیر کلاسیک عوامل آنتی‌فولات باعث ایجاد بعضی از ترکیبات جالب شده است که توجه موسسه ملی سرطان را به خود جلب کرده است. ترکیباتی که گروه کربوکسی یا کربتوکسی را در موقعیت ۳ کینوکسالیین دارند، دارای اثرات ضد سرطانی و ضد باکتریایی هستند (۲).

هم‌چنین تحقیقات روی کینوکسالیین-۱ و ۴-دی ان اکساید علاوه بر خاصیت فلورسانی و دارورسانی (۳)، با هدف به دست آوردن عوامل ضد سرطان جدید که بتواند درمان‌های شیمی درمانی رایج را توسعه دهد، ادامه دارد. سری جدید مشتقات ۲-آلکیل کربونیل و ۲-بنزوئیل ۳-تری فلورومتیل کینوکسالیین-۱ و ۴-دی ان اکساید سنتز شده و اثرات ضد سرطانی را به صورت برون تنی علیه رده‌های سلولی انسانی نشان داده شده است (۴). تریپازامین یک عامل سایتوتوکسیک احیا کننده است. مطالعات نشان می‌دهد که ۳-آمینو-۲-کینوکسالیین کربونیتریل-۱ و ۴-دی ان اکساید اثرات احیا کننده گی بیش تری از تریپازامین از خود نشان داده است (۵).

سل یک عفونت تنفسی است که عامل آن مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می‌باشد و هنوز به عنوان سر دسته علت مرگ و میر جهانی در میان بیماری‌های عفونی باقی مانده است. کینوکسالیین به عنوان بیوازیوستر کینولین، نفتالن و بنزوتیوفن و هم‌چنین پیریدین و پیرازین می‌باشد. با توجه به شباهت ساختاری بین کینوکسالیین و داروهای ضد سل، آنالوگ‌های کینوکسالیینی می‌توانند دارای اثرات ضد سل موثری باشند (تصویر شماره ۱) (۶).

علاوه بر این در سال ۲۰۰۳ ترکیبات ۳-متیل کینوکسالیین-۱ و ۴-دی ان اکساید نیز به عنوان ترکیبات ضد سل شناخته شده‌اند (تصویر شماره ۲) (۷).

هم‌چنین ترکیبات سولفاکینوکسالیین‌ها در سال

حرارت قرار گرفت. بعد از ۱/۵ ساعت به مخلوط واکنش ۳۰۰ میلی لیتر آب سرد اضافه شد تا جامد زرد رنگ به دست آمد. سپس بنزیل با صافی جدا شد و توسط مخلوط اتانول و آب عمل تبلور مجدد روی آن انجام شد.

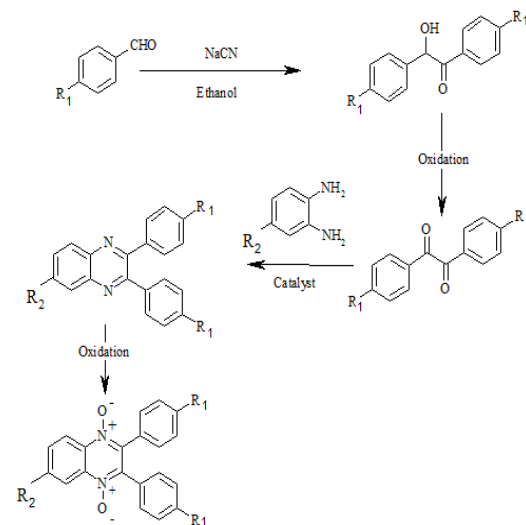
۳- روش سنتز ۲ و ۳ - دی آریل کینوکسالین
۰/۲۴ گرم (۱ میلی مول) ترکیب بنزیل دی کتون با ۰/۱۰۸ گرم (۱ میلی مول) ترکیب فنیل دی آمین به همراه مس سولفات ۵ آبه (۱۰ mol%) در ۳ میلی لیتر آب در دمای اتاق تحت هم زدن مغناطیسی قرار گرفت و پیشرفت واکنش توسط TLC چک شد. بعد از کامل شدن واکنش (به مدت ۱۵ دقیقه) جامد مورد نظر به رنگ قهوه‌ای با صافی جدا شد و عمل تبلور مجدد در اتانول و آب صورت گرفت.

۴- روش سنتز ۲ و ۳ - دی آریل کینوکسالین-N-اکساید:
ابتدا ۰/۴ گرم (۱/۵ میلی مول) ترکیب ۲ و ۳- دی فنیل کینوکسالین و ۰/۰۶ گرم سدیم استات به همراه مقدار بسیار کمی (۰/۰۰۱ گرم) سدیم پیروفسفات (۰/۶ گرم سدیم کربنات در حداقل آب حل شد و به ۰/۳ میلی لیتر اسید فسفریک اضافه شد. سپس مخلوط مورد نظر تحت حرارت قرار گرفت و آب آن تبخیر شد و محصول نهایی یعنی سدیم پیروفسفات به دست آمد. در یک بالون ریخته شد. هم چنین در یک لوله آزمایش ۴ میلی لیتر انیدرید استیک و ۶ میلی لیتر پراکسید هیدروژن ریخته و مخلوط شد. سپس محتویات آزمایش توسط سرنگ همیلتون قطره قطره به محتویات درون بالون اضافه شد. سپس در دمای ۸۰°C و متصل به مبرد به مدت ۱۸ ساعت تحت هم زدن مغناطیسی قرار گرفت. ماده نهایی توسط عمل تبلور مجدد در اتانول و آب به صورت خالص به دست آمد.

یافته ها

اطلاعات طیفی و نقطه ی ذوب اجسام سنتز شده در جدول شماره ۱ آورده شده است.

سیانید و اتانول آبی و سپس افزایش اسید نیتریک تبدیل به مشتقات بنزیل-۲و۱- دی کتون می شود. افزودن اورتو فنیل دی آمین در محیط آبی و کاتالیست مربوطه تبدیل به مشتقات کینوکسالین می شود. در نهایت مشتقات کینوکسالین اکساید بر اثر افزایش پراکساید به آن ها به دست می آید. شمای کلی واکنش در شکل شماره ۵ مشاهده می شود:




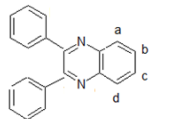
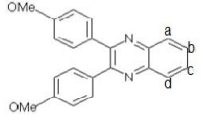
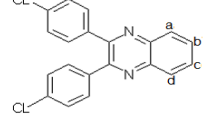
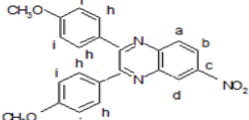
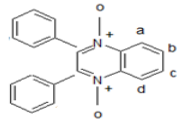
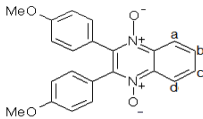
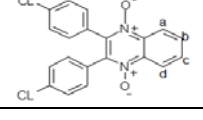
تصویر شماره ۵: شمای کلی واکنش

۱- روش سنتز بنزوئین:

۳۵ میلی لیتر اتانول به همراه ۲۵ گرم (۴۷۰ میلی مول) بنزالدهید در یک فلاسک ۲۵۰ میلی لیتری ریخته شد. ۲/۵ گرم سدیم سیانید ۹۶ درصد در ۲۵ میلی لیتر آب حل شد و محلول حاصل به محلول موجود در فلاسک اضافه شد. فلاسک به مبرد متصل شد و به مدت نیم ساعت رفلاکس انجام شد. سپس محتویات فلاسک در حمام یخ سرد شد. ماده حاصله فیلتر و با آب سرد شسته و خشک شد. ماده حاصل زرد کم رنگ بود. جسم مورد نظر با تبلور مجدد در اتانول داغ و آب با بازده ۹۰ درصد به دست آمد.

۲- روش سنتز بنزیل دی کتون

به ۵ گرم (۲۳ میلی مول) از بنزوئین ۲۵ میلی لیتر نیتریک اسید ۶۵ درصد اضافه شد و درون بن ماری تحت

| نقطه ذوب (°C) | بازده درصد | اطلاعات طیف | جسم |
|---------------|------------|--|---|
| ۸۷ | ۹۵ | ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ(ppm) 7.51-7.55 (<i>m</i> -, 4 H, phenyl hydrogens), 7.65-7.69 (<i>p</i> -, 2 H, phenyl hydrogens), 7.98-8.00 (<i>o</i> -, 4 H, phenyl hydrogens) IR(KBr, cm ⁻¹): 1660.12,1678.22(C=O), 3064.08(C-H, phenyl), 1450.33 (C=C, phenyl). |  |
| ۹۹ | ۹۶ | ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ(ppm) 7.33-7.39 (<i>m</i> -, <i>p</i> -, 6 H, phenyl hydrogens), 7.53-7.55 (<i>o</i> -, 4H, phenyl hydrogens), 7.79-7.81 (<i>J</i> _{ba} =6.4 Hz, <i>J</i> _{bd} =3.4Hz, <i>J</i> _{cd} =6.4 Hz, <i>J</i> _{ca} =3.4 Hz, 2 H, phenyl, H-b, H-c), 8.19-8.22 (<i>J</i> _{ab} =6.4Hz, <i>J</i> _{ac} =3.4Hz, <i>J</i> _{dc} =6.4 Hz, <i>J</i> _{db} =3.4 Hz, 2 H, phenyl, H-a, H-d) IR(KBr, cm ⁻¹): 1442.49,1478.77 (C=C, phenyl), 1660.71(C=N), 3056.68 (C-H, phenyl). |  |
| ۱۴۰ | ۹۷ | ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm): 8.15(dd, <i>J</i> =3.4, 6.4 Hz, 2H, H _a , H _d); 7.75(dd, <i>J</i> =3.4, 6.4 Hz, 2H, H _b , H _c); 7.5(<i>o</i> -, 4H); 6.95(<i>m</i> -, 4H); 3.85(<i>s</i> , 6H). IR(KBr, cm ⁻¹): ν _{max} : 1606.99(C=N); 1511.61 (C=C phenyl); 3005.19(C-H phenyl). |  |
| ۱۷۸ | ۹۷ | ¹ H-NMR(400MHz, CDCl ₃): δ(ppm): 8.2(dd, <i>J</i> =3.6, 6.5-7 Hz, 2H, H _a , H _d); 7.8(dd, <i>J</i> =3.6, 6.5-7 Hz, 2H, H _b , H _c); 7.5(<i>o</i> -, 4H); 7.4(<i>m</i> -, 4H). IR (KBr, cm ⁻¹) ν _{max} : 1592.49 (C=N); 1491.35-1473.96 (C=C phenyl); 3063.20(C-H phenyl) |  |
| ۱۸۸ | ۹۶ | ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ(ppm) 3.87 (6H, CH ₃ O), 6.91-6.94 (4H, H-i), 7.55-7.59 (4H, H-h), 8.23-8.25 (<i>J</i> _{ab} =9.2 Hz, 1H, H-a), 8.48-8.51 (<i>J</i> _{ba} =9.2 Hz, <i>J</i> _{bd} =2.6 Hz, 1H, H-b), 9.03-9.04 (<i>J</i> _{db} =2.6 Hz, 1H, H-d) |  |
| >۲۰۰ | ۹۷ | ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 7.26 (<i>m</i> -, <i>p</i> -, 6H, phenyl hydrogens), 7.32 (<i>o</i> -, 4H, phenyl hydrogens), 8.01 (2 H, phenyl, H-b, H-c), 8.85 (2 H, phenyl, H-a, H-d) IR(KBr, cm ⁻¹): 1290.79,1338.30 (N-O). |  |
| >۲۰۰ | ۹۸ | ¹ H-NMR (400MHz, DMSO): δ (ppm): 8 (2H, H _a , H _d); 7.85 (2H, H _b , H _c); 6.95, 7.15(<i>o</i> -, 4H); 7.05, 7.15 (<i>m</i> -, 4H); 4 (<i>s</i> , 6H). IR (KBr, cm ⁻¹) ν _{max} : 1384.91-1413.05(N-O). |  |
| - | ۹۵ | ¹ H-NMR (400MHz, DMSO): δ (ppm): 8.5 (2H, H _a , H _d); 8.2(2H, H _b , H _c); 7.85(<i>o</i> -, 4H); 7.3(<i>m</i> -, 4H). IR (KBr, cm ⁻¹) ν _{max} : 1384.84-1407.17 (N-O). |  |

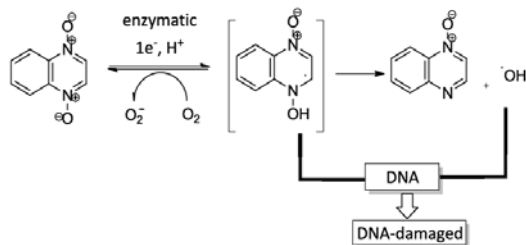
بحث

تراکم بین ۲-دی کربونیل ها و ۲-دی آمین ها در فلاکس با اتانول یا استیک اسید می باشد که در روش های سنتزی پیشرفته از کاتالیست های فلزی و اسیدها مانند سدیم آمونیوم نترات، POCl₃، MnO₂، زئولیت ها و ... نیز استفاده شده است ولی به علت معایبی چون بازده پایین، خالص سازی سخت، هزینه زیاد از نمک ارزان جزئیات مکانیسم این واکنش هنوز به طور کامل کشف نشده است، اما یک مسیر آن که در تصویر شماره ۷ نشان داده شده است، شامل شلاته شدن اکسیژن های گروه های کربونیل بنزیل دی کتون به وسیله کاتالیزور CuSO₄ پیشنهاد می شود. اهمیت این شلاته شدن فعال کردن

کینو کسالیین ها جزء مهم ترین هتروسیکل ها در شیمی دارویی هستند که فعالیت های بیولوژیکی مانند ضد میکروبی و ضد سرطانی از خود نشان می دهند. هرچند اثرات ضد التهابی ترکیبات متیل سولفونیل شده آنها گزارش شده (۱۰) ولی عمدتاً به عنوان یک هسته اصلی برای ساخت داروهای ضد تومور، ضد سل و ضد افسردگی به کار می روند (تصویر شماره ۶) (۱۱).

با توجه به اثرات ضد سرطانی و ضد سلولی گزارش شده از کینو کسالیین ها (۱۴، ۴، ۳-۱۱) در مقالات متعدد، در این پروژه ساختارهای کینو کسالیینی سنتز شد. از میان روش های مختلف سنتز کینو کسالیین، متداول ترین روش

مطالعاتی که از سال ۲۰۱۰ به بعد انجام شده بود نشان می‌داد که حضور گروه‌های ۱-۴-دی-N-اکساید در ساختار کینوکسالیین باعث افزایش اثرات درمانی آن‌ها می‌گردد (۱۷،۱۶). بنابراین در گام بعدی سعی شد تا ساختارهای کینوکسالیینی ساخته شده اکسید گردد. از مکانیسم‌های شناخته شده برای عملکرد ضد توموری کینوکسالیین و کینوکسالیین-N-اکساید می‌توان به مهارکننده ترانس گلوتامیناز II، مهار توپوایزومراز II، عوامل شکست DNA و آنتی بیوتیک ضد تومور اشاره کرد (۱۹،۱۸).



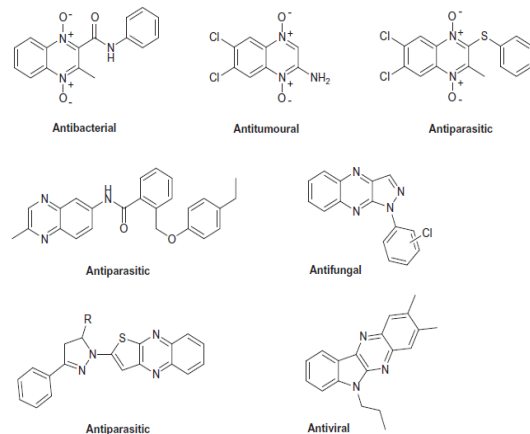
تصویر شماره ۸: مکانیسم اثر ضد سرطانی کینوکسالیین اکسایدها

روش تهیه مشتقات کینوکسالیین-۱ و ۴-دی-N-اکساید طبق مقالات متعدد کار شده در این زمینه، ساخت این ترکیبات از واکنش مشتقات بنزوفوراکسان با ۳-اکسوبوتیرامید یا N-(۳-اکسوبوتیریل) پیرازین در حضور کاتالیزور مورفولین بوده است (۶). ولی طی این پروژه سعی بر آن بود تا از خود ترکیب کینوکسالیین استفاده کرده و به صورت مستقیم بتوان با روشی ساده و ارزان مشتقات ۱ و ۴-دی-N-اکساید با بازدهی بالا تهیه گردد.

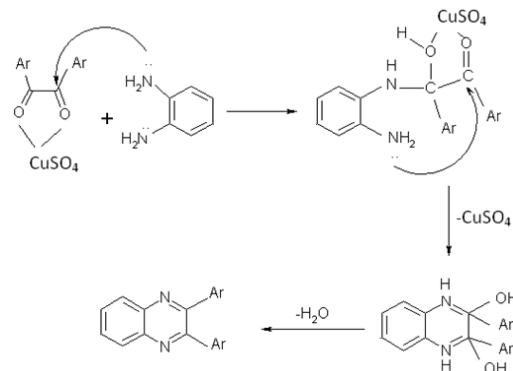
References

1. Kassae MZ, Bekhradnia AR. The kinetics of interactions between fcapentaene-12 and DNA. Journal of Bioscience and Bioengineering 2003; 95(5): 526-529.
2. Corona P, Vitale G, Loriga M, Paglietti G. Quinoxaline chemistry. Part 13: 3-carboxy-2-benzylamino- substituted quinoxalines and N-[4-[(3-carboxyquinoxalin-2-yl)

گروه‌های کربونیل برای حمله آمین می‌باشد. هم‌چنین این کاتالیزور نقش چندگانه‌ای در انتقال اسید لوئیس در انجام گام دهیدراتاسیون ایفا می‌کند. برگشت ناپذیر بودن این واکنش نشان می‌دهد که محصولات این واکنش از نظر ترمودینامیکی پایدار هستند. هرچند باز شدن حرارتی حلقه‌های دی آزیردینی گزارش شده است ولی حلقه‌های کینوکسالیینی پایداری قابل توجهی دارند (۱۵).



تصویر شماره ۶: اثرات بیولوژیکی ساختارهای کینوکسالیینی



تصویر شماره ۷: مکانیسم تشکیل کینوکسالیین

- aminomethyl] benzoyl]-L-glutamates: synthesis and evaluation of in vitro anticancer activity. Farmaco J 2000; 55(2): 77-86.
3. Azizi SN, Chaichi MJ, Shakeri P, Bekhradnia A. Determination of epinephrine in pharmaceutical formulation by an optimized novel luminescence method using CdS quantum dots as sensitizer. J Fluoresc 2013;

-
- 23(2): 227-235.
- Zarranz B, Jaso A, Aldana I, Monge A. Synthesis anticancer activity evaluation of new 2-alkyl carbonyl and 2-benzoil-3-trifluoromethyl quinoxaline-1,4-di N-oxide drivatives. *Bioorg Med Chem* 2004; 12(13): 3711-3721.
 - Ismail MM, Amin KM, Noaman E, Soliman DH, Ammar YA. New quinoxaline 1, 4-di-N-oxides: Anticancer and hypoxia-selective therapeutic agents. *Eur J Med Chem* 2010; 45(7): 2733-2738.
 - Patidar AK, Jeyakandan M, Mobiya AK, Selvam G. Exploring Potential of Quinoxaline Moiety. *Pharm Tech* 2011; 3(1): 386-392.
 - Zarranz B, Jaso A, Aldana I, Monge A. Synthesis and Antimycobacterial Activity of New Quinoxaline-2- carboxamide 1,4-di-N-Oxide Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2003; 11(10): 2149-2156.
 - Pawar PY, Bhise SB, Rindhe SS, Mane R. Synthesis of Substituted Sulphaquinoxalin ones as Anti- Mycobacterium tuberculosis agents. *Pharm Tech* 2009; 1(2): 252-255.
 - Vicente E, Duchowicz Pablo R, Castro Eduardo A, Monge A. QSAR analysis for quinoxaline-2-carboxylate 1,4-di-N-oxides as anti-mycobacterial agents. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 2009; 28(1): 28-36.
 - Shafiee A, Kassae MZ, Bekhradnia AR. Synthesis of novel 3,4-diaryl-1H-pyrroles. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 2007; 44(2): 471-474.
 - Bandyopadhyay D, Mukherjee S, Rodriguez R, Banik BK. An Effective Microwave-Induced Iodine-Catalyzed Method for the Synthesis of Quinoxalines via Condensation of 1,2-Diamines with 1,2-Dicarbonyl Compounds. *Molecules* 2010; 15: 4207-4212.
 - Gómez-Caro LC, Sánchez-Sánchez M, Bocanegra-García V, Rivera G. Synthesis of Quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives on solid support using room temperature and microwave-assisted solvent-free procedures. *Quim* 2011; 34(2): 1147-1151.
 - Montoya ME, Sainz Y, Ortega MA, Lopez De Cerain A, Monge A. Synthesis and antituberculosis activity of some new 2-quinoxalinecarbonitriles. *Il Farmaco* 1998; 53(8,9): 570-573.
 - Ortega MA, Montoya ME, Jaso A, Zarranz B, Tirapu I, Aldana I, et al. Antimycobacterial activity of new quinoxaline-2-carbonitrile and quinoxaline-2-carbonitrile 1,4-di-N-oxide derivatives. *Die Pharmazie* 2001; 56(3): 205-207.
 - Arshadi S, Bekhradnia AR, Ahmadi S, Karami AR, Pourbeyram S. New insights on the mechanism of thermal cleavage of unsaturated bicyclic diaziridines: A DFT study. *Chin J Chem* 2011; 29(7): 1347-1352.
 - Shadia AG, Ahmed SA, Harukuni T, Nobutaka S, Akira L, Mahmoud M, et al. Synthesis, cancer chemopreventive activity and molecular docking study of novel quinoxaline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2011; 46(1): 327-340.
 - Ismail MF, Amin KM, Noaman E, Soliman DH, Ammar YA. New quinoxaline 1, 4-di-N-oxides: Anticancer and hypoxia-selective therapeutic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2010; 45(7): 2733-2738.
 - Duque-Montao BE, Gmez-Caro LC, Sanchez-Sanchez M, Monge A, Herngndez-Baltazar E, Rivera G, et al. Synthesis and in vitro evaluation of new ethyl and methyl quinoxaline-7-carboxylate 1,4-di-N-oxide against *Entamoebahistolytica*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2013; 21(15): 4550-4558.
 - Lima LM, Amaral DN. Beirut Reaction and its Application in the Synthesis of Quinoxaline-N, N'-Dioxides Bioactive Compounds. *Rev Virtual Quim* 2013; 5(6): 1075-1100.