



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 06 02 (P. 238599)

Pierwszeństwo: 80 06 03 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 83 04 11

Opis patentowy opublikowano: 1987 02 25

Int. Cl.³

C07D 241/52

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego

Twórcy wynalazku: Pál Benkó, Dániel Bózsing,
János Gundel, Károly Magyar

Uprawniony z patentu: Egyt Gyógyszervegyészeti Gyár,
Budapest (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,4-dwutlenku metylochinoksaliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,4-dwutlenku metylochinoksaliny oraz kompozycji, zwłaszcza dodatków pokarmowych, koncentratów paszowych oraz paszy dla zwierząt, zawierających te związki.

Wiadomo, że pewne pochodne 1,4-dwutlenku chinoksaliny posiadają właściwości przeciwdrobnoustrojowe i powodują przyspieszony przyrost wagi ciała. W opisie patentowym St. Zjedn. Ameryki nr 3 371 090 ujawniono zasady Schifffa, pochodne 1,4-dwutlenku 2-formylochinoksaliny. Inne pochodne 1,4-dwutlenku chinoksaliny opisane są w opisach patentowych: belgijskim nr 764 088, RFN nr 1 670 935, St. Zjedn. Ameryki nr 3 344 022 oraz w opublikowanym wyłożeniu RFN DOS nr 2 354 252.

Nowe pochodne 1,4-dwutlenku metylochinoksaliny według wynalazku określone są wzorem ogólnym 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R² i R³ tworzą razem wiązanie, Q oznacza atom węgla lub azotu, A oznacza atom wodoru, grupę hydroksymetylową, niższą grupę alkilową, grupę fenylo- niższą alkilową lub niższą grupę alkoksykarbonylową, n jest równe 0 lub 1, B oznacza grupę nitrową lub cyjanową, atom chlorowca, grupę fenylową, ewentualnie podstawioną atomem chlorowca lub grupą nitrową, grupę pirydylową, chinolilową lub grupę o wzorze ogólnym 2, w którym R⁵ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkoksylową, albo też A i B, wraz z sąsiadującym atomem węgla, do którego są przy-

2

łączone, tworzą 5- lub 6-członowy pierścień heterocykliczny, ewentualnie podstawiony, który zawiera nie więcej, niż dwa identyczne lub różne heteroatomy azotu i/lub tlenu i/lub siarki i ewentualnie jeden lub dwa egzocykliczne atomy tlenu i/lub siarki i/lub grupy iminowe, pod warunkiem, że w przypadku, gdy Q oznacza atom azotu, to n jest równe 0 a B oznacza grupę o wzorze ogólnym 2 a także pod warunkiem, że w przypadku, gdy Q oznacza atom węgla, to B ma inne znaczenie niż grupa o wzorze ogólnym 2, przy czym mogą mieć postać biologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami związków o wzorze ogólnym 1, wykazujących charakter zasadowy.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 i ich dopuszczalne biologiczne sole wytwarza się przez odwodnienie związku o wzorze ogólnym 1, w którym R² oznacza grupę hydroksylową a R³ oznacza atom wodoru i ewentualnie rozdzielenie mieszaniny racemicznej na enancjomery i/lub ewentualnie przekształcenie związku o wzorze ogólnym 1, o charakterze zasadowym w jego biologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

Związki o wzorze ogólnym 1 zawierają jeden lub więcej asymetrycznych atomów węgla, w związku z czym mogą występować w formie mieszanin racemicznych lub enancjomerów. Sposobem według wynalazku otrzymuje się wszystkie możliwe

postaci racemiczne i enancomeryczne związków o wzorze 1.

Określenie „niższa grupa alkilowa” dotyczy nasyconych alifatycznych grup węglowodorowych o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, zawierających 1—4 atomów węgla (np. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl itp.). Określenie „grupa fenylo-niższa alkilowa” dotyczy niższych grup alkilowych z jednym lub kilkoma podstawnikami fenyłowymi, takich jak benzyl, α -fenetyl, β -fenetyl, β , β -dwufenyloetyl itd. Określenie „niższa grupa alkoksylowa” dotyczy grup alkiloeterowych o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, zawierającym 1—4 atomów węgla, np. metoksylu, etoksylu, n-propoksylu itp. Grupy „niższe alkoksylowe” obejmują niższe grupy alkoksylowe określone powyżej (np. metoksykarbonyl, etoksykarbonyl itp.). Określenie „atom chlorowca” oznacza atomy fluoru, chloru, bromu i jodu. Określenie „niższa grupa alkilokarbonylowa” dotyczy reszt kwasowych niższych kwasów alkilokarboksylowych o 1—4 atomach węgla (np. acetyl, propionyl, butyryl itp.).

A i B mogą tworzyć, wraz z sąsiadującym atomem węgla, do którego są przyłączone, 5- lub 6-członowy pierścień heterocykliczny, ewentualnie podstawiony, zawierający nie więcej niż dwa identyczne lub różne heteroatomy azotu i/lub tlenu i/lub siarki i ewentualnie jeden lub dwa egzocykliczne atomy tlenu i/lub atomy siarki i/lub grupy iminowe. Pierścieniem takim może być np. 4-okso-2-tiono-5-tiazolidynyl, 2,4-diokso-5-tiazolidynyl, 4-okso-2-imono-5-tiazolidynyl, imidazolidynyl, 2,4-dioksoimidazolidynyl, pirymidynyl, 4,6-diokso-2-tiono-5-pirymidynyl, oksazolil, 5-okso-2-oksazolil, 2-fenilo-5-okso-4-oksazolil itp.

Związki o wzorze ogólnym 1 wykazujące charakter zasadowy mogą tworzyć sole addycyjne z kwasami. Do wytwarzania soli wykorzystywać można odpowiednie kwasy nieorganiczne (np. kwas chlorowodorowy, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas azotowy itp.) lub kwasy organiczne (np. kwas mlekowy, kwas jabłkowy, kwas maleinowy, kwas fumarowy, kwas winowy itp.).

R¹ we wzorze ogólnym 1 oznacza korzystnie atom wodoru. A i B korzystnie tworzą, wraz z sąsiadującym atomem węgla, do którego są przyłączone, grupę tiazolidynylową, ewentualnie zawierającą jeden lub dwa egzocykliczne atomy tlenu i/lub siarki i/lub grupy iminowe.

Szczególnie korzystnym przedstawicielem związków o wzorze ogólnym 1 jest 1,4-dwutlenek 2S-(—)-treo-2-(—chinoksalinylo-metylideno)-amino-1-(p-nitrofenilo)-1,3-propandiolu. Jako środowisko reakcji prowadzonej sposobem według wynalazku stosuje się rozpuszczalnik organiczny lub mieszaninę rozpuszczalników. Korzystnie zastosować można w tym celu organiczny rozpuszczalnik aprotowy (np. dwumetyloformamid, dwumetylosulfotlenek itp.). Odwodnienie prowadzi się korzystnie w obecności katalizatorów protonowych, takich jak alifatyczne, aromatyczne lub heteroaromatyczne kwasy karboksylowe, ich bezwodniki, kwasy sulfonowe lub kwasy mineralne. Korzystnie jako katalizator stosuje się kwas octowy, bezwodnik octowy, kwas trójfluorooctowy lub bezwodnik trójfluoro-

octowy. Temperatura reakcji nie ma decydującego znaczenia i może korzystnie zmieniać się w zakresie 0—40°C a zwłaszcza może być zbliżona do temperatury pokojowej. Związki hydroksylowe można poddawać odwodnieniu bez ich wydzielenia lub po wydzieleniu.

Mieszaninę racemiczną można rozdzielać na enancjomery znanymi sposobami. Proces ten można przeprowadzić korzystnie stosując zwykle, dobrze znane metody rozdzielania. Związki o wzorze ogólnym 1 wykazujące charakter zasadowy można przekształcić w ich biologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami organicznymi lub mineralnymi. Sól można wytworzyć dogodnie przez reakcję zasady o wzorze ogólnym 1 z równomolekularną w przybliżeniu ilością odpowiedniego kwasu, w stosowanym rozpuszczalniku.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 i ich biologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami można stosować w hodowli zwierząt ze względu na ich zdolność do przyspieszania wzrostu wagi ciała i właściwości przeciwbakteryjne. Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się miejscowo lub w sposób systematyczny w celach profilaktycznych i do leczenia różnych infekcji bakteryjnych. Związki te są aktywne w stosunku do wielu bakterii Gram-dodatnich lub Gram-ujemnych, np. w stosunku do następujących drobnoustrojów: *Escherichia coli*, *Salmonella choleraesuis*, *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pasteurella multocida*.

Minimalne stężenie hamujące związków o wzorze ogólnym 1 w stosunku do szczepów wymienionych powyżej wynosi 0,5—120 γ /ml. Zdolność związków o wzorze ogólnym 1 do przyspieszania przyrostu wagi ciała wykazuje następująca próba. Jako zwierzęta doświadczalne stosowano świnię. Dla każdej dawki stosuje się grupy złożone z 6 zwierząt, a każde doświadczenie z sześcioma świniami powtarza się trzykrotnie. Świnie w badanej grupie karmi się paszą zawierającą 50 mg/kg badanego związku o wzorze ogólnym 1. Zwierzęta w każdej grupie karmi się tą samą paszą w identycznych warunkach, z wyjątkiem rodzaju i ilości badanego związku wprowadzanego do paszy. Zwierzęta z grupy kontrolnej dostają tę samą paszę, bez związku o wzorze ogólnym 1.

Z uzyskanych danych wynika, że przyrost wagi zwierząt karmionych paszą zawierającą związki wytwarzane sposobem według wynalazku jest znacznie większy, niż u świń z grupy kontrolnej. Równocześnie taki sam przyrost wagi można uzyskać przy znacznie mniejszej ilości paszy, jeśli do karmy zwierzęcej wprowadzi się związek o wzorze ogólnym 1. Stanowi to potwierdzenie lepszego wykorzystania paszy.

Istotną zaletą związków wytwarzanych sposobem według wynalazku związana jest z tym, że wydalone są one z organizmu zwierzęcia w znacznie krótszym okresie czasu, niż znane pochodne 1,4-dwutlenku chinoksaliny; to znaczy, że ich czas zalegania jest znacznie krótszy. Jest to znaczną zaletą z punktu widzenia hodowli zwierząt.

Toksyczność związków o wzorze ogólnym 1 w stosunku do zwierząt domowych jest tak niska,

Iż praktycznie można je uważać za nietoksyczne. Środek stosowany w hodowli zwierząt jako składnik aktywny skuteczną ilość związku o wzorze ogólnym 1, w którym Q, A, B, n, R¹, R² i R³ mają znaczenie podane wyżej, lub biologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem związku o wzorze ogólnym 1, wykazującego charakter zasadowy, w mieszaninie z odpowiednim obojętnym stałym lub ciekłym nośnikiem lub rozcieńczalnikiem.

Środki tego typu mogą mieć postać powszechnie stosowaną w praktyce weterynaryjnej, taką jak tabletki, tabletki powleczone, pigułki itp. Preparaty takie mogą zawierać znane, obojętne nośniki, rozcieńczalniki i dodatki i mogą być wytwarzane sposobami znanymi w przemyśle farmaceutycznym.

Preparatami zawierającymi związek wytwarzany sposobem według wynalazku mogą być w szczególności dodatki paszowe, koncentraty paszowe i pasze zawierające jako składnik aktywny skuteczną ilość związku o wzorze ogólnym 1, w którym Q, A, B, n, R¹, R² i R³ mają podane wyżej znaczenie, lub biologicznie dopuszczalnej soli addycyjnej z kwasem związku o wzorze ogólnym 1 wykazującego charakter zasadowy w mieszaninie z odpowiednimi jadalnymi, stałymi lub ciekłymi nośnikami lub rozcieńczalnikami i dodatkami.

Sposób wytwarzania dodatków paszowych, koncentratów paszowych i pasz polega na wymieszaniu związku o wzorze ogólnym 1, w którym Q, A, B, n, R¹, R² i R³ mają podane wyżej znaczenie, ich biologicznie dopuszczalnej soli addycyjnej z kwasem związku o wzorze ogólnym 1, wykazującego charakter zasadowy, z odpowiednimi jadalnymi, stałymi lub ciekłymi nośnikami lub rozcieńczalnikami i dodatkami stosowanymi zazwyczaj w produkcji dodatków paszowych i pasz.

Jako nośnik lub rozcieńczalnik można stosować dowolną substancję pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego stosowaną w karmieniu zwierząt lub służącą jako pasza. W tym celu można stosować np. pszenicę, ryż, kukurydzę, soję, lucernę, jęczmień, owies i żyto w odpowiedniej postaci (śruty, kaszy, mąki, otrąb itp.), a ponadto również mączkę rybną, mączkę mięsną, mączkę kostną lub ich mieszaniny. Również można z powodzeniem stosować bezwłóknisty koncentrat paszowy z roślin zielonych o dużej zawartości białka (np. VEPEX R).

Jako dodatki można stosować np. kwas krzemowy, środki zwilżające, antyutleniacze, skrobię, fosforan dwuwapniowy, węglan wapniowy, kwas jarzębinowy itp. Jako środki zwilżające można stosować nietoksyczne oleje, korzystnie olej sojowy, olej kukurydziany, lub olej mineralny. Jako środki zwilżające można stosować również różne glikole alkilenowe. Stosowana skrobia może pochodzić z pszenicy, kukurydzy lub ziemniaków.

Dodatki i koncentraty paszowe zawierają zazwyczaj witaminy (np. witaminę A, B₁, B₂, B₃, B₆, B₁₂, E, K) oraz pierwiastki śladowe (np. Mn, Fe, Zn, Cu, J). Zawartość składnika aktywnego w prepa-

racie może zmieniać się w szerokich zakresach. Dodatki paszowe i koncentraty mogą zawierać około 5–80% wagowych, korzystnie około 10–50% wagowych, składnika aktywnego o wzorze ogólnym 1. Zawartość składnika aktywnego w paszach dla zwierząt, gotowych do użycia może wynosić około 1–400 ppm, korzystnie około 10–100 ppm.

Dodatki i koncentraty paszowe rozcieńcza się odpowiednimi składnikami paszy lub wprowadza do odpowiedniej paszy dla zwierząt, aby uzyskać paszę dla zwierząt gotową do użycia. Pasze zawierające związek wytwarzany sposobem według wynalazku można stosować do zwiększenia przyrostu wagi i lepszego wykorzystania paszy przez różne zwierzęta domowe, takie jak świnię, owcę, bydło i drób, a zwłaszcza świnię. Dalsze szczególne sposoby według wynalazku znajdują się w następujących przykładach. Temperatury topnienia podane w przykładach oznaczano w aparacie Kofflera. Przykłady IV–XV dotyczą wytwarzania przedmieszek do pasz i pasz.

Przykład I. Wytwarzanie 1',4'-dwutlenku E-2-tiono-4-hydroksy-6-amino-5-(2'-chinoksalinylo-metylideno) pirydyny.

Mieszaninę 3,3 (0,01 mola) 1,4-dwutlenku RS-/2'-chinoksalinylo/-/2'-tiono-4'-hydroksy-6'-amino-3'-pirymidynylo/metanolu, 30 ml dwumetyloformamidu i 3 kropli bezwodnika trójfluorooctowego miesza się w temperaturze pokojowej przez 15 minut. Mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody z lodem, po czym wydzielony produkt odsadza się. Uzyskuje się 2,64 g (90%) tytułowego związku o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

Przykład II. Wytwarzanie 1',4'-dwutlenku E-2-fenilo-4-/2'-chinoksalinylo-metylideno/-5-oksozolonu.

Mieszaninę 3,51 g (0,01 mola) 1,4-dwutlenku RS-/2'-chinoksalinylo/-/2'-fenilo-5'-on-4'-oksozolonu/metanolu, 10 ml dwumetyloformamidu i 3 kropli bezwodnika trójfluorooctowego miesza się w temperaturze pokojowej przez 15 minut. Uzyskaną zawiesinę chłodzi się i sączy. Uzyskuje się 3,0 g (90%) tytułowego związku o temperaturze topnienia 218–220°C.

Przykład III. Wytwarzanie 1',4'-dwutlenku E-2-tiono-4-okso-5-/2'-chinoksalinylo-metylideno/-tiazolidyny.

3,23 g (0,01 mola) 1,4-dwutlenku RS-/2'-chinoksalinylo/-/4-okso-2'-tiono-5'-tiazolidynylo/metanolu dysperguje się w 16 ml mieszaniny 1:1 dwumetylosulfotlenku i dwumetyloformamidu. Uzyskaną zawiesinę miesza się dodając równocześnie małymi porcjami 1 ml bezwodnika trójfluorooctowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej przez 4 godziny, wydzielony produkt stały odsadza się i przemywa etanolem. Uzyskuje się 2,14 g tytułowego związku (wydajność 70%) o temperaturze topnienia 190–195°C.

Przykład IV. Przedmieszkę wzbogacającą paszę dla świń uzyskuje się z następujących składników:

	Ilość	
Witamina A	3 000 000 j. m.	
Witamina D ₃	600 000 j. m.	
Witamina E	4 000 j. m.	
Witamina K ₃	400 mg	
Witamina B ₁	600 mg	
Witamina B ₂	800 mg	
Witamina B ₃	2 000 mg	
Witamina B ₆	800 mg	
Witamina B ₁₂	10 mg	
Niacyna	4 000 mg	
Chlorek choliny	60 000 mg	
Składnik aktywny otrzymany według poprzednich przykładów	10 000 mg	15
Butylohydroksytoluen (antyutle- niacz)	30 000 mg	
Substancje zapachowe	8 000 mg	
Cukrzan sodowy	30 000 mg	
Pierwiastki śladowe: Mn	8 000 mg	20
Fe	30 000 mg	
Zn	20 000 mg	
Cu	6 000 mg	
J	100 mg	
Dwukrotnie mielone otręby	1 000 mg	25

Taką przedmieszkę witamin i pierwiastków śladowych miesza się w ilości 0,5 kg ze 100 kg paszy podstawowej.

Przykład V. Przedmieszkę wzbogacającą paszę dla prosiąt uzyskuje się z następujących składników:

	Ilość	
Witamina A	1 200 000 j. m.	
Witamina D ₃	300 000 j. m.	
Witamina E	2 000 j. m.	
Witamina B ₂	600 mg	
Witamina B ₃	2 000 mg	
Witamina B ₁₂	5 mg	
Niacyna	8 000 mg	
Chlorek choliny	40 000 mg	
Składnik aktywny otrzymany według poprzednich przykładów	10 000 mg	
Butylohydroksytoluen (antyutle- niacz)	30 000 mg	
Pierwiastki śladowe: Mn	6 000 mg	
Fe	10 000 mg	
Zn	15 000 mg	
Cu	30 000 mg	
J	100 mg	
Dwukrotnie mielone otręby	1 000 g	

Taką przedmieszkę witamin i pierwiastków śladowych miesza się w ilości 0,5 kg ze 100 kg paszy podstawowej.

Przykład VI. 0,5 kg przedmieszki opisanej w przykładzie IV miesza się ze 100,0 kg paszy podstawowej o następującym składzie:

	Ilość, kg	
Kukurydza	37,6	65

Jęczmień	25,4
Pszenica	6,0
Owies	5,0
Soja	13,0
Mączka rybna	6,0
Otręby	2,4
Sproszkowany tłuszcz	1,5
Przedmieszka mineralna *	1,0
Wapno paszowe	1,0
Chlorek sodowy	0,5
Biolizyna	0,1
Przedmieszka otrzymana według przykładu IV	0,5
Waga całkowita	100,0 kg

* Skład przedmieszki mineralnej jest następujący: fosforan dwuwapniowy 55,0%, fosforan jednowapniowy 40,0%, węgiel wapniowy 5,0%.

Zawartość składnika aktywnego w uzyskanej paszy dla świń wynosi 50 ppm.

Przykład VII. 0,5 kg przedmieszki opisanej w przykładzie V miesza się ze 100,0 kg paszy podstawowej o następującym składzie:

	Ilość, kg	
Kukurydza	25,0	
Pszenica	34,0	
Soja ekstrahowana	18,0	30
Mleko w proszku	9,9	
Mączka rybna	4,0	
Sproszkowany tłuszcz	2,0	
Drożdże paszowe	3,4	
Przedmieszka mineralna według przykładu VI	1,8	35
Wapno paszowe	1,0	
Chlorek sodowy paszowy	0,4	
Przedmieszka według przykładu V	0,5	40
Waga całkowita	100,0 kg	

Zawartość składnika aktywnego w uzyskanej paszy dla prosiąt wynosi 50 ppm.

Przykład VIII. Do mieszalnika wsypuje się 400 kg wstępnie rozdrobnionej mączki sojowej, dodaje się przy mieszaniu 3,1 kg oleju sojowego i całość miesza się, aż do pokrycia składnika stałego olejem. Następnie dodaje się 9,1 kg składnika aktywnego otrzymanego według poprzednich przykładów i mieszanie kontynuuje się aż do uzyskania jednolitej mieszanki. Na koniec dodaje się 9,0 kg oleju sojowego i mieszaninę homogenizuje się ponownie.

Przykład IX. 0,5 kg składnika aktywnego otrzymanego według poprzednich przykładów dodaje się przy mieszaniu do 40 kg mączki kukurydziejanej, spryskując równocześnie mieszaninę 3,0 kg glikolu propylenowego. Następnie dodaje się 1,5 kg fosforanu dwupaniowego i mieszaninę homogenizuje się.

Przykład X. 10 kg mączki z lucerny i 15 kg preparatu VEPEX miesza się przez 20 minut, po czym rozpoczyna się spryskiwanie mieszaniny 1 kg

oleju kukurydzianego z równomierną szybkością, tak aby spryskiwanie było kontynuowane w czasie dodawania następujących składników: 2,5 kg składnika aktywnego otrzymanego według poprzednich przykładów, 10 kg skrobi kukurydzianej, 2,5 kg powyższego składnika aktywnego, 0,3 kg dwutlenku krzemu, 0,6 kg kwasu askorbinowego, 9 kg skrobi kukurydzianej i 2,5 kg powyższego składnika aktywnego, 0,3 kg dwutlenku krzemu, 0,6 kg kwasu askorbinowego, 9 kg skrobi kukurydzianej i 2,5 kg powyższego składnika aktywnego. Następnie mieszaninę miesza się jeszcze przez 5 minut.

Przykład XI. Postępuje się zgodnie ze sposobem opisanym w przykładzie VIII, z tą różnicą, że jako środek zwilżający stosuje się glikol butylenowy zamiast oleju sojowego.

Przykład XII. A) 3,5 kg skrobi ziemniaczanej miesza się z 2,9 kg składnika aktywnego otrzymanego według poprzednich przykładów. Mieszaninę tę spryskuje się 0,05 kg oleju mineralnego, po czym dodaje się 0,2 kg kwasu jarzębinowego, 0,4 kg dwutlenku krzemu i 0,1 kg propionianu wapniowego i całość miesza się dodatkowo przez 2 minuty.

B) 4,2 kg mączki rybnej miesza się z 22 kg otrąb żytnich, mieszaninę spryskuje się 0,6 kg oleju mineralnego, po czym dodaje się przy mieszanii 4 kg mieszaniny otrzymanej według punktu A, 10 kg mączki kukurydzianej, 4 kg mieszaniny otrzymanej według punktu A i 9 kg mączki kukurydzianej. Na koniec mieszaninę spryskuje się 0,6 kg oleju mineralnego.

Przykład XIII. 100 kg otrąb pszennych, 10 kg składnika aktywnego otrzymanego według poprzednich przykładów, 2,5 kg węgla wapniowego, 0,15 kg α -tokoferolu i 0,4 kg propionianu wapniowego homogenizuje się z 4 kg glikolu propylenowego.

Przykład XIV. 10 kg mączki sojowej i 0,6 kg składnika aktywnego otrzymanego według poprzednich przykładów homogenizuje się z 2,5 kg glikolu butylenowego.

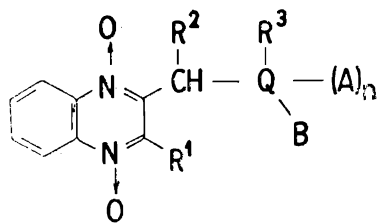
Przykład XV. 50 kg mączki sojowej, 6 kg składnika aktywnego otrzymanego według poprzednich przykładów, 0,5 kg dwutlenku krzemu i 0,2 kg propionianu wapniowego homogenizuje się z 1,6 kg oleju sojowego.

Zastrzeżenia patentowe

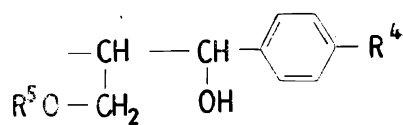
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,4-dwutlenku metylochinoksaliny o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru niższą grupę alkilową, R^2 i R^3 tworzą razem wiązanie, Q oznacza atom węgla lub azotu, A oznacza atom wodoru, grupę hydroksymetylową, niższą grupę alkilową, grupę fenylo-niższą alkilową lub niższą grupę alkoksylkarbonylową, n jest równe 0 lub 1, B oznacza grupę nitrową, cyjanową, atom chlorowca, grupę fenyłową podstawioną ewentualnie atomem chlorowca lub grupę nitrową, grupę pirydylową, chinolilową lub grupę o wzorze ogólnym 2, w którym R^5 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilokarbonylową, a R^4 oznacza grupę nitrową lub aminową, grupę trójtlorometylową, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową, albo też A i B, wraz z sąsiadującym atomem węgla, do którego są przyłączone, tworzą 5- lub 6-członowy pierścień heterocykliczny, ewentualnie podstawiony, który zawiera nie więcej, niż dwa identyczne lub różne heteroatomy azotu i/lub tlenu i/lub siarki oraz ewentualnie jeden lub dwa egzocykliczne atomy tlenu i/lub grupy iminowe, pod warunkiem, że w przypadku, gdy Q oznacza atom azotu, to n jest równe 0 a B oznacza grupę o wzorze ogólnym 2, a także pod warunkiem, że w przypadku, gdy Q oznacza atom węgla, to B ma inne znaczenie niż grupa o wzorze ogólnym 2, i biologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami związków o wzorze ogólnym 1, wykazujących charakter zasadowy, **znamienny tym**, że odwadnia się związek o wzorze ogólnym 1, w którym R^2 oznacza grupę hydroksylową a R^3 oznacza atom wodoru i ewentualnie rozdziela się mieszaninę racemiczną na enancjomery i/lub ewentualnie przekształca się związek o wzorze ogólnym 1, wykazujący charakter zasadowy, w biologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że odwodnienie związków o wzorze ogólnym 1 prowadzi się w środowisku kwaśnym.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako środowisko kwaśne stosuje się kwas octowy, bezwodnik octowy, kwas trójtlorooctowy lub bezwodnik trójtlorooctowy.



Wzór 1



Wzór 2