



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 06 02 (P. 231451)

Pierwszeństwo: 80 06 03 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 83 12 19

Opis patentowy opublikowano: 1986 11 28

Int. Cl.³

C07D 241/52

A23K 1/22

C07D 403/06

C07D 413/06

C07D 417/06

Twórcy wynalazku: Pál Benko, Dániel Bózsing, János Gundel, Karoly Magyar

Uprawniony z patentu: EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár, Budapeszt
(Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,4-dwutlenku metylochinoksaliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,4-dwutlenku metylochinoksaliny.

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 Schiffa, 1,4-dwutlenku 2-formylochinoksaliny. Inne pochodne 1,4-dwutlenku chinoksaliny opisane są w opisach patentowych: belgijskich 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.

Nowo pochodne 1,4-dwutlenku metylochinoksaliny wytwarzane sposobem według wynalazku określonego są wzorem ogólnym 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R² oznacza grupę hydroksylową, R³ oznacza atom wodoru lub R² i R³ tworzą razem wiązanie, Q oznacza atom węgla lub azotu, A oznacza atom wodoru lub grupę hydroksymetylową, niższą grupę alkilową, grupę fenilo — niższą alkilową lub niższą grupę alkoksykarbonylową, n jest równe 0 lub 1, B oznacza grupę nitrową lub cyjanową, atom chlorowca, grupę fenylową, podstawioną ewentualnie atomem chlorowca lub grupę nitrową, grupę pirydylową, chinolilową lub grupę o wzorze ogólnym 2, w którym R⁵ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilokarbonylową, a R⁴ oznacza grupę nitrową lub aminową, grupę trójfluorometylo-

2

wą, niższą grupę alkilową albo niższą grupę alkoksylową, albo też A i B, wraz z sąsiadującymi 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 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 S oznacza grupę o wzorze ogólnym 2, a także pod warunkiem, że w przypadku, gdy Q oznacza atom węgla, to S ma inne znaczenie niż grupa o wzorze ogólnym 2, i mogą mieć postać biologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami związków o wzorze ogólnym i wykazujących charakter zasadowy.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 3, w którym Z oznacza atom tlenu lub dwie niższe grupy alkoksylowe a R¹ ma wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze ogólnym 4, w którym Q, A i B oraz n mają wyżej podane znaczenie lub ewentualnie, w przypadku wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 w którym R³ oznacza atom wodoru, przez hydrolizę odpowiedniego związku o wzorze ogólnym 1, w którym R⁵ oznacza niższą grupę alkilokarbonylową oraz ewentualnie przez rozdzielanie mieszaniny racemicznej na enancjomery i/lub ewentu-

alnie 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.

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 -dwufenylostyl itd. Określenie „niższa grupa alkoksylowa” dotyczy grup alkiloeterowych o prostych lub rozgałęzionym łańcuchu, zawierającym 1—4 atomów węgla, np. metoksylu, etoksylu, n-propoksylu itp. Grupy „niższe alkoksylkarbonylowe” obejmują niższe grupy alkoksylowe określone powyżej (np. meteksykarbonyl, eteksykarbonyl 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 hetereatomy 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-imino-5-tiazolidynyl, imidazolidynyl, 2,4-dioksoimidazolidynyl, pirymidynyl, 4,6-diokso-2-tiono-5-pirymidynyl, oksamolil, 5-okso-2-oksa-zolil, 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 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 korzystnymi przedstawicielami związków o wzorze ogólnym 1 są następujące pochodne: 1,4-dwutlenek 2S-(2-chinoksalinylo)-(4'-akso-2'-tiono-5'-tiazolidynylo) metanolu, 1,4-dwutlenek 2S-(-)-treo-2-/-2'-chinoksalinylo-metylidono-amino-1-(p-nitrofenylo)-1,3-propandiolu oraz 1',4'-dwutlenek RS-i-hydroksy-1-(2'-chinoksalinylo)-2-nitropropanu.

Kolejnymi korzystnymi związkami o wzorze ogólnym 1 są związki wytworzone jak w przykładach.

Związkiem o wzorze ogólnym 1 wykazującym właściwości szczególnie denne jest produkt otrzymany według przykładu VI, to jest związek o wzorze 5.

Zgodnie ze sposobem według wynalazku reakcję związków o wzorach ogólnych 3 i 4 prowadzi się w rozpuszczalniku obojętnym, korzystnie w obecności zasady jako katalizatora. Jako rozpuszczalnik może również służyć nadmiar jednego ze współreagentów.

Jako rozpuszczalnik stosować można obojętny rozpuszczalnik np. wodę, dwumetyloformamid, niższe alkanole (takie jak metanol, etanol, izopropanol, n-butanol, II-rzęd. butanol, n-heksanol), chlorowane węglowodory (np. chlorek metylenu, chlorek etylenu, chloroform, czterochlorek węgla itp.), zasady lub obojętne związki aromatyczne lub heteroaromatyczne (np. pirydynę, chinolinę, benzen, toluen, ksylen itp), węglowodory alifatyczne (np. heksan), nitrozwiązki alifatyczne (np. nitrometan, nitroetan, nitropropan itp.), estry alifatycznych kwasów karboksylowych (np. octan etylu), a inny drugo- i trzeciorzędowe, ciekłe w temperaturach 50—80°C (p. piperidyna, dwueta-noloamina, trójetanoloamina, N-metyloetanoloamina, N,N-dwumetyloetanoloamina, N-metylo-dwu etanoloamina, trójizopropyloloamina, N-dwubutylo-etanoloamina itp.), oraz ich mieszaniny. Właściwy dobór rozpuszczalnika nie stwarza problemów dla znawcy przedmiotu.

W celu przyspieszenia reakcji korzystnie jest dodać do mieszaniny reakcyjnej katalizator zasadowy. W tym celu można stosować korzystnie sole mocnych zasad ze słabymi kwasami (np. octan sodowy), amoniak, aminy pierwszo-, drugo- lub trzeciorzędowe (np. n-butyloaminę, dwuetyloaminę, alliloaminę, trójetyloaminę, benzyloaminę, etanoloaminę, etylenodwuaminę, 2-aminoheptan, 1-amino-2-propanol, piperydynę, 2-amino-2-etylo-1,3-propandiol itp.). Stosować można także związki zawierające co najmniej jedną pierwszorzędową grupę aminową i drugorzędową grupę aminową, posiadające wartość pK_b 3—5, jak również fluorki alkaliczne, fluorek cynkowy, aniony typu aminowego (np. słabo zasadowe polistyreno-poliamidy, żywice polistyrenowe zawierające grupy dwuetyloaminowe itp.) lub wodorotlenki alkaliczne.

Substancję wyjściową o wzorze ogólnym 3 można stosować albo w formie wolnego aldehydu (E oznacza wówczas atom tlenu), lub jako acetal dwualkilowy (Z oznacza wówczas dwie grupy alkoksylowe). Stosunek molowy substancji wyjściowych o wzorach ogólnych 3 i 4 wynosi od około 1:1 do około 1:1,5. Korzystne jest użycie obydwu reagentów w ilościach w przybliżeniu równo molowych. Ilość katalizatora nie ma decydującego znaczenia i może zmieniać się w szerokich granicach. Katalizator zazwyczaj stosuje się w ilości 0,1—100%, korzystnie 0,5—30% w stosunku do ciężaru substancji wyjściowej o wzorze ogólnym 3. Reakcję prowadzi się w temperaturze

zawartej w zakresie 0—100°C, korzystnie 20—80°C. Czas reakcji zależy od reaktywności substancji wyjściowych i temperatury reakcji i najogólniej może zmieniać się w zakresie od 30 minut do 8 godzin. Reakcję można również prowadzić pod ciśnieniem wyższym od atmosferycznego, choć korzystnie jest prowadzić ją pod ciśnieniem atmosferycznym.

Zgodnie ze sposobem według wynalazku związki o wzorze 1, w którym R⁵ oznacza niższą grupę alkilokarbonylową, można hydrolizować. Hydrolizę prowadzi się znanymi sposobami. Reakcję można prowadzić w środowisku kwaśnym, stosując kwas mineralny (np. kwas solny itp), albo w środowisku alkalicznym za pomocą wodorotlenku alkalicznego lub niższej alkiloaminy (np. metyloaminy). Reakcję można przeprowadzić w środowisku uwodnionym lub alkoholowym, w temperaturze w zakresie od około 35°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Mieszaninę racemiczną można rozdzielać na anencjomery 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 w przybliżeniu z równomolową ilością odpowiedniego kwasu w stosowanym rozpuszczalniku.

Substancje wyjściowe o wzorach ogólnych 3 i 4 są związkami znanymi lub można je wytwarzać znanymi sposobami.

Nowe związki o wzorze ogólnym 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 systemiczny 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 i w stosunku do szczepów wymienionych powyżej wynosi 0,5—120 μ /ml.

Zdolność związków o wzorze ogólnym i do przyspieszenia 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. Uzyskane wyniki zestawiono w tablicy.

Tablica

Badany związek (numer przykładu)	Średni dzienny przyrost wagi w stosunku do zwierząt kontrolnych	Waga paszy dająca 1 kg przyrostu wagi w stosunku do zwierząt kontrolnych
II	137,8%	87,1%
V	129,5%	86,0%
VI i XIV	150,2%	72,0%

Z powyższych 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 uzyskać można 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 i w stosunku do zwierząt domowych jest tak niska, iż praktycznie można je uważać za nietoksyczne.

Srodek stosowany w hodowli zwierząt zawiera jako składnik aktywny skuteczną ilość związku o wzorze ogólnym 1, w którym Q, A, S, 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.

Srodki 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 dopuszczalną sól addycyjną z kwasem związku o wzorze ogólnym 1 wykazującym 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 zna-

czenie, lub biologicznie dopuszczalnej soli addycyjnej z kwasem związku o wzorze ogólnym i 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 stosować można dowolną substancję pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego używaną do karmienia 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 stosować z powodzeniem bezwłóknisty koncentrat paszowy z roślin, zielonych o dużej zawartości białka (np. VSPEXR).

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. Można również używać jako środków zwilżających różnych glikoli alkilenowych. Skrobia może pochodzić z pszenicy, kukurydzy lub ziemniaków.

Dodatki i koncentraty paszowe mogą zawierać zazwyczaj witaminy (np. witaminę A, B₁, B₂, B₃, B₆, B₁₂, K) oraz pierwiastki śladowe (np. Mn, Fe, Zn, Cu).

Zawartość składnika aktywnego w preparacie 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 paszy podawanej zwierzętom, aby uzyskać paszę dla zwierząt gotową do użycia.

Pasza zawierająca związek wytwarzany sposobem według wynalazku można stosować do zwiększania przyrostu wagi i lepszego wykorzystania paszy przez różne zwierzęta domowe, takie jak świnie, owce, bydło i drób, a zwłaszcza świnie.

Dalsze szczegóły sposobu według wynalazku można znaleźć w następujących przykładach. Temperatury topnienia podane w przykładach oznaczono w aparacie Kofflana.

Przykład I. Wytwarzanie 1', 4'-dwutlenku RS-1-hydroksy-1-(2'-chinoksalinylo)-2-nitroetanu.

W 200 ml izopropanolu rozpuszcza się 19,0 g (0,1 mola) 1,4-dwutlenku 2-formylochinoksaliny i 0,85 g (0,01 mola) piperydyny, po czym do mieszaniny wkrapla się 0,1 (0,1 mola) nitrometanu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 50°C przez 2 godziny, a następnie chłodzi i sączy. Uzyskuje się 18,8 g (75%) tytułowego związku o temperaturze topnienia 198–200°C.

Przykład II. Wytwarzanie 1'-4'-dwutlenku RS-1-hydroksy-1-(2'-chinoksalinylo)-2-nitropropanu.

19,0 g (0,1 mola) 1,4-dwutlenku 2-formylochinoksaliny poddaje się reakcji z 7,5 g nitrostanu

przez 2 godziny w sposób opisany w przykładzie I. Uzyskuje się tytułowy związek z wydajnością 87% (23 g), temperatura topnienia 196–198°C.

Przykład III. Wytwarzanie 1'-4'-dwutlenku RS-1-(chinoksalinylo)-2-nitro-1,3-propandioli.

Mieszaninę 9,5 (0,05 mola) 1,4-dwutlenku 2-formylochinoksaliny, 4,55 g (0,05 mola) 2-nitroetanolu, 100 ml izopropanolu i 0,4 piperydyny miesza się w temperaturze 40°C przez 4 godziny. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, sączy po czym przesącza przemywa się eterem. Uzyskuje się 5 g (36%) tytułowego związku o temperaturze topnienia 65–70°C.

Przykład IV. Wytwarzanie 1',4'-dwutlenku 2R-(-)-treo-2-(2'-chinoksalinylo)metylideno)-amino-1-(p-nitrofenylo)-1,3-propandioli.

Mieszaninę 19,0 g (0,1 mola) 1,4-dwutlenku 2-formylochinoksaliny, 21,2 g (0,1 mola) 2R-(-)-treo-2-amino-1-(p-nitrofenylo)-1,3-propandioli, 250 ml izopropanolu i 4 ml kwasu octowego miesza się w temperaturze 70°C przez 4 godziny. Mieszaninę chłodzi się i sączy. Uzyskuje się 35,4 g (92%) tytułowego związku: temperatura topnienia 176–178°C, $[\alpha]_D^{20} = +7,03^\circ$ ($s = 0,5\%$ w dwumetylosulfotlenku).

Przykład V. Wytwarzanie 1',4'-dwutlenku 2S-(-)-treo-2-(2'-chinoksalinylo)metylideno (-amino-1-(p-nitrofenylo)-1,3-propandioli.

19,0 g (0,1 mola) 1,4-dwutlenku 2-formylochinoksaliny poddaje się reakcji z 21,2 g (0,1 mola) 2S-(-)-treo-2-amino-1-(p-nitrofenylo)-1,3-propandioli w warunkach podanych w przykładzie IV. Uzyskuje się 35,4 g (92%) tytułowego związku: temperatura topnienia 192–198°C. $[\alpha]_D^{20} = -7,03^\circ$ ($c = 0,5\%$ w dwumetylosulfotlenku).

Przykład VI. Wytwarzanie 1,4-dwutlenku RS-(2'-chinoksalinylo)-4'-okso-2'-tiono-5'-tiazolidynylo) metanolu.

Mieszaninę 19,0 g (0,1 mola) 1,4-dwutlenku 2-formylochinoksaliny, 13,3 g (0,1 mola) 4-oksotiazolidyno-2-tionu, 200 ml izopropanolu i 4 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego miesza się w temperaturze pokojowej przez 3 godziny. Mieszaninę chłodzi się i wydzielony produkt odsącza. Uzyskuje się 30,7 g (95%) tytułowego związku o temperaturze topnienia 293°–294°C.

Przykład VII. Wytwarzanie 1,4-dwutlenku RS-(3-metylo-2'-chinoksalinylo)-(4'-okso-2'-tiono-5'-tiazolidynylo) metanolu.

Mieszaninę 2,0 g (0,01 mola) 1,4 dwutlenku 3-metylo-2-formylochinoksaliny, 1,35 g (0,01 mola) 4-oksotiazolidyno-2-tionu, 50 ml izopropanolu i 0,4 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego poddaje się reakcji i obróbce sposobem według przykładu VI. Uzyskuje się 2,7 g (80%) tytułowego związku o temperaturze topnienia 213–215°C.

Przykład VIII. Wytwarzanie 1,4-dwutlenku RS-(2'-chinoksalinylo)-2',4'-diokso-5'-imidazolidynylo) metanolu.

Mieszaninę 9,5 g (0,05 mola) 1,4-dwutlenku 2-formylochinoksaliny, 3,6 (0,05 mola) 2,4-dioksoimidazolidyny, 100 ml izopropanolu i 2 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego miesza się w temperaturze 40°C przez 5 godzin. Mieszaninę chłodzi się, wydzielony produkt odsącza i suszy. Uży-

kuje się 12,0 g (82,7%) tytułowego związku o temperaturze topnienia 190°C (rozkład).

Przykład IX. Wytwarzanie 1,4-dwutlenku kwasu RS-(α -hydroksy-2'-chinoksalinylo) tiobarbiturowego.

Mieszaninę 19,0 (0,1 mola) 1,4-dwutlenku 2-formylochinoksaliny, 11,2 (0,1 mola) kwasu tiobarbiturowego, 100 ml izopropanolu i 0,4 g piperydiny miesza się w temperaturze 60°C przez 3 godziny. Mieszaninę chłodzi się, a wydzielany produkt odsącza. Uzyskuje się 33 g (98,7%) tytułowego związku o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

Przykład X. Wytwarzanie 1,4-dwutlenku RS-(2'-chinoksalinylo)-2'-tionu-4'-hydroksy-6'-amino-5'-pirymidynylo)-metanolu.

100 ml pirydyny rozpuszcza się 9,5 g (0,05 mola) 1,4-dwutlenku 2-formylochinoksaliny i uzyskany roztwór chłodzi się do temperatury 0°C. Dodaje się do niego mieszaninę 7,16 g (0,05 mola) 2-tion-4-on-6-iminopirymidyny i 5 kropli piperydiny, po czym uzyskany roztwór miesza się przez 8 godzin w temperaturze 0–5°C. Wydzielone kryształy odsącza się. Uzyskuje się 15,8 g (95%) tytułowego związku o temperaturze topnienia powyżej 350°C.

Przykład XI. Wytwarzanie 1,4-dwutlenku RS-(2'-chinoksalinylo)-(2'-fenylo-5'-on-4'-oksazolilo metanolu.

Mieszaninę 19 g (0,1 mola) 1,4-dwutlenku 2-formylochinoksaliny, 16,1 g (0,1 mola 2-fenylo-5-oksa-zolonu, 150 ml izopropanolu i 0,85 g (0,01 mola) piperydiny miesza się w temperaturze 50°C przez 2 godziny. Mieszaninę chłodzi się i uzyskaną zawiesinę o zabarwieniu czerwonym sączy. Uzyskuje się 21 g (80%) tytułowego związku o temperaturze topnienia 158–160°C (z rozkładem).

Przykład XII. Wytwarzanie 1',4'-dwutlenku E-2, fenylo-4-(2'-chinoksalinylo-metylideno)-5-oksa-zolonu.

Mieszaninę 19 g (0,1 mola) 1,4-dwutlenku 2-formylochinoksaliny, 17,9 g (0,1 mola) N-benzoiloglicyny, 150 ml bezwodnika octowego i 15 g (0,18 mola) octanu sodowego miesza się w temperaturze 60°C przez jedną godzinę. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, produkt odsącza i przemywa kolejno wodą i izopropanolem. Uzyskuje się 21,7 g (65%) tytułowego związku w postaci kryształów o zabarwieniu czerwonym, o temperaturze topnienia 216–218°C.

Przykład XIII. Wytwarzanie 1',4'-dwutlenku 2S(-)-treo-2-(2'-chinoksalinylo-metylideno) amino-1-(p-nitrofenylo)-1,3-propandiolu.

Mieszaninę 21,3 g (0,05 mola) 1',4'-dwutlenku 2S(-)-treo-2-(2'-chinoksalinylo-metylideno) amino-1-(p-nitrofenylo)-3-acetoksypropanolu i 200 ml uwodnionej metyloaminy miesza się przez 1 godzinę w temperaturze 35–40°C. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, po czym produkt odsącza się. Uzyskuje się 15,3 g (80%) tytułowego związku o temperaturze topnienia 190–192°C.

Przykład XIV. Wytwarzanie 1,4-dwutlenku RS-(2'-chinoksalinylo)-(4'-okso-2'-imino-5'-tiazolidynylo) metanolu.

19,0 g (0,1 mola) 1,4-dwutlenku 2-formylochinoksaliny i 11,6 g (0,1 mola) 4-okso-2-iminotiazoli-

-dyny poddaje się reakcji w warunkach opisanych w przykładzie VI. Uzyskuje się 25,1 g (82%) tytułowego związku o temperaturze topnienia 220°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,4-dwutlenku metylochinoksaliny o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R² oznacza grupę hydroksylową, R³ oznacza atom wodoru lub 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 grupą alkoksykarbonylową, n jest równe 0 lub 1, B oznacza grupę nitrową, cyjanową, atom chlorowca, grupę fenylową podstawioną ewentualnie atomem chlorowca lub grupą nitrową, grupę pirydylową, chinolilową lub grupę o wzorze ogólnym 2, w którym R⁵ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilokarbonylową, a R⁴ oznacza grupę nitrową lub aminową, grupę trójfluorometylową, 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 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, oraz biologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami związków o wzorze ogólnym 1, wykazujących charakter zasadowy, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym Z oznacza atom tlenu lub dwie grupy niższe alkoksylowe a R¹ ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 4, w którym Q, A, B i n mają wyżej podane znaczenie i ewentualnie, w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R⁵ oznacza atom wodoru, 45 hydrolizuje się odpowiedni związek o wzorze ogólnym 1, w którym R⁵ oznacza niższą grupę alkilokarbonylową i ewentualnie rozdziela się mieszaninę racemiczną na enancjomery i/lub ewentualnie przekształca się związek o ogólnym wzorze 1 o charakterze zasadowym w jego biologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1,4-dwutlenku RS-(2'-chinoksalinylo)-(4'-okso-2'-tione-5'-tiazolidynylo) metanolu, związek o wzorze ogólnym 3, w którym Z i R¹ mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji z 4-oksotiazolidyno-2-tionem,

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1',4'-dwutlenku 2S(-)-treo-2-(2'-chinoksalinylo-metylideno) amino (1-p-nitrofenylo)-1,3-propandiolu związek o wzorze ogólnym 3, w którym Z i R¹ mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji z 2S(-)-treo-2-amino-1-(p-nitrofenylo)-1,3-propandiolem,

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1',4'-dwutlenku RS-1-hydroksy-1-(2'-chinoksalinylo)-2-nitropropanu związek o wzorze ogólnym 3, w którym R¹ i Z mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji z nitroetanem.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję związków o wzorach ogólnych 3 i 4 prowadzi się w obecności zasadowego katalizatora.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się piperydynę lub wodorotlenek metalu alkalicznego.

