



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

1590 72

Int.Cl.³

3(51) C 07 D241/52

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2301 947
(31) 1298/80

(22) 22.05.81
(32) 23.05.80

(44) 16.02.83
(33) HU

(71) siehe (73)
(72) BENKÓ, PÁL, DR.; BÖZSING, DANIEL; GUNDEL, JÁNOS, DIPL.-LANDW.; MAGYAR, KÁROLY, DR.; HU;
(73) EGYT GYOGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR, BUDAPEST; HU;
(74) PAB (PATENTANWALTSBUERO BERLIN), 1130 BERLIN, FRANKFURTER ALLEE 286

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG NEUE CHINOXALIN-1,4-DIOXYD-DERIVATE

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivaten der allgemeinen Formel I, worin Q für Wasserstoff oder eine Methylgruppe, R¹ für Wasserstoff, Halogen oder eine Cyano-, eine niedere Alkanoyl- oder eine Nitrogruppe und R² beispielsweise für eine niedere Alkanoylgruppe (weitere Definitionen müssen dem Anspruch entnommen werden) steht. Eine beispielsweise Verbindung ist β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-äthylester. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von Wirkstoffen mit gewichtszunahmesteigernden und antibakteriellen Eigenschaften, die in der Viehaufzucht verwendbar sind. Von den verschiedenen Herstellungsvarianten sei als Beispiel die Darstellung von α -Cyano- β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-methylester durch Umsetzung von 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd mit Cyanessigsäuremethylester, Isopropanol und Natriumhydroxydlösung genannt.
Formel I

- 1 -

230 194 7

Verfahren zur Herstellung neuer Chinoxalin-1,4-dioxyd-
Derivate

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivate.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Es ist bekannt, daß bestimmte Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivate antimikrobielle und gewichtszunahmesteigernde Eigenschaften besitzen. In der US-PS Nr. 3 371 090 werden Schiff-Basen des 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyds beschrieben. Andere Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivate werden in der BE-PS Nr. 764 088 und in der DE-PS Nr. 1 670 935 offenbart.

Ziel der Erfindung:

Mit der Erfindung soll ein Verfahren zur Herstellung von neuen Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivaten der allgemeinen Formel I und die biologisch geeigneten Salze davon bereitgestellt werden. In der Formel I bedeuten:

Q: Wasserstoff oder Methyl,

R¹: Wasserstoff, Cyano, niederes Alkanoyl, Nitro oder Halogen,

R²: Cyano, niederes Alkanoyl oder eine Gruppe der allgemeinen Formel -COOR³, -CONR⁴R⁵ oder -CO-NH-NR⁴R⁵,

R³: Wasserstoff, eine gegebenenfalls halogen- oder hydroxysubstituierte C₁₋₁₈ Alkylgruppe, C₆₋₁₀ Aryl oder C₆₋₁₀ Aryl-(C₁₋₄ Alkyl) bedeutet - in welchen Gruppen der Arylrest gegebenenfalls 1-3 identisch oder verschiedene Nieder-Alkoxy-, Nieder-Alkyl, Amino-, Nitro-, Halogen- und/oder Hydroxysubstituenten tragen kann.

Ferner bedeuten:

R⁴: Wasserstoff oder eine gegebenenfalls halogen- oder hydroxysubstituierte C₁₋₁₈ Alkylgruppe,

R⁵: Wasserstoff, eine gegebenenfalls halogen- oder hydroxysubstituierte C₁₋₁₈ Alkylgruppe, niederes Alkanyl, niederes Alkynyl, niederes Cycloalkyl. C₆₋₁₀ Aryl, C₆₋₁₀ Aryl-(C₁₋₄ Alkyl), in welchen Gruppen der Arylring gegebenenfalls 1-3 identische oder verschiedene Nieder-Alkoxy-, Nieder-Alkyl-, Amino-, Nitro-, Halogen- und/oder Hydroxysubstituenten tragen kann,

oder niederes Alkoxycarbonyl, niederes Alkylsulfonyl oder eine gegebenenfalls amino- oder nieder-alkyl-substituierte C₆₋₁₀ Arylsulfonylgruppe, eine mono- oder bicyclische Heteroarylsulfonylgruppe,

oder es bilden R⁴ und R⁵ zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine 5- oder 6-gliedrige, gegebenenfalls eine weiteres Sauerstoff- oder Stickstoffatom enthaltende, gegebenenfalls substituierte heterocyclische Gruppe,

mit der Einschränkung, daß falls Q für Wasserstoff und R^2 für Carboxy stehen, R^1 von Wasserstoff verschieden ist.

Unter dem Ausdruck "niederes" sind Kohlenwasserstoffgruppen mit 1-4 Kohlenstoffatomen zu verstehen. Der Ausdruck "Halogenatom" umfaßt die Fluor-, Chlor-, Brom- und Jodatome. Der Ausdruck "niederes Alkanoyl" bezieht sich auf Säurereste von 1-4 Kohlenstoffatome enthaltenden Alkancarbonsäuren (z.B. Acetyl, Propionyl oder Butyryl, usw.). Unter dem Ausdruck " C_{1-18} Alkylgruppe" sind geradkettige oder verzweigte, 1-18 Kohlenstoffatome enthaltende gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppen zu verstehen (z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, n-Hexyl, n-Dodecyl, usw.). Der Ausdruck " C_{6-10} Arylgruppe" umfaßt die Phenyl- und Naphthylgruppen. Vorteilhafte Vertreter der " C_{6-10} Aryl-(C_{1-4} alkyl)-Gruppen" sind die Benzyl-, β -Phenyl-äthyl-, α -Phenyl-äthyl- und β,β -Diphenyl-äthyl-Gruppen usw. Der Arylring der obigen Gruppen kann gegebenenfalls ein, zwei oder drei identische oder verschiedene Substituenten, und zwar niedere Alkoxy-, niedere Alkyl-, Amino-, Nitro-, Halogen- und/oder Hydroxysubstituenten tragen (z.B. 2-, 3- oder 4-Methoxy-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,5-, 3,4- oder 2,6-Dimethoxy-, 2,3,5-, 2,4,5- oder 2,4,6-Trimethoxy-, 2,3-, 2,4-, 2,5- oder 3,5-Dimethyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 3,5-Dichlor-phenyl usw.). Der Ausdruck "niederes Alkoxy" bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte Alkoxygruppen mit 1-4 Kohlenstoffatomen (z.B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, usw.). Als Beispiel der Hydroxyalkylgruppen sei die 2-Hydroxy-äthyl-Gruppe genannt. Die "niederen Alkynyl-Gruppen" können geradkettig oder verzweigt sein und 2-5 Kohlenstoffatome enthalten (z.B. Propynyl, 1,1-Dimethyl-propyn-2-yl usw.). Die "niederen Cycloalkylgruppen" können 3-6 Kohlenstoffatome enthalten (z.B. Cyclopentyl, Cyclohexyl, usw.). Als vorteilhafte Vertreter der niederen Alkoxycarbonylgruppen seien die Methoxycarbonyl- und Äthoxycarbonylgruppen genannt. Die "nie-

deren Alkylsulfonyl-Gruppen" enthalten die oben definierten Alkylgruppen (z.B. Methylsulfonyl, Äthylsulfonyl, usw.). Als Beispiele der "gegebenenfalls amino- oder niederalkylsubstituierten Arylsulfonylgruppen" seien die p-Amino-phenyl-sulfonyl- und p-Methylphenylsulfonylgruppen erwähnt. Der heterocyclische Ring der "Heteroarylsulfonylgruppen" kann eine mono- oder bicyclische, ein oder zwei Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatom(e) enthaltende, gegebenenfalls substituierte heteroaromatische Gruppe sein (z.B. Pyridyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Furyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Chinolyl, Isochinolyl usw.). Der obige heterocyclische Ring kann z.B. durch niedere Alkylgruppe(n) (z.B. Methyl oder Äthyl usw.), Halogenatom(e) (z.B. Chlor oder Brom), Hydroxygruppe(n), niedere Alkoxygruppe(n) (z.B. Methoxy oder Äthoxy, usw.), Nitro- und/oder Aminogruppe(n) substituiert sein, R^4 und R^5 können weiterhin mit dem benachbarten Stickstoffatom eine 5- oder 6-gliedrige, gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Stickstoffatom enthaltende, gegebenenfalls substituierte heterocyclische Gruppe bilden (z.B. Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino oder substituiertes Piperazino, wie N-Methyl-, N-Äthyl-, N-Phenyl- oder N-Benzylpiperazino usw.).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welchen R^2 eine Carboxygruppe bedeutet, können mit Basen Salze bilden. Die Erfindung betrifft insbesondere die biologisch geeigneten Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I. Von diesen Salzen sind die Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalimetallsalze (wie Calcium- oder Magnesiumsalze, usw.), Ammoniumsalze und die mit biologisch geeigneten organischen Basen (wie Triäthylamin, Dimethylamin, Dimethylanilin, Äthanolamin usw.) gebildeten Salze von besonderer Wichtigkeit.

Ein besonders vorteilhafter Vertreter der Verbindungen der allgemeinen Formel I ist der β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-äthylester.

Als weitere vorteilhafte Vertreter der Verbindungen der allgemeinen Formel I seien die folgenden Derivate genannt:

β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-methylester,

α -Cyano- β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-methylester,

α -Acetyl- β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-methylester,

α -Cyano- β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-2'-pyridyl-amid,

β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-dodecylamid,

β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-anilid,

β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-morpholid,

β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-N-benzyl-piperazid,

β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-(p-aminobenzolsulfonsäure)-amid,

β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-(2-methoxy-carbonyl)-hydrazid,

β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-(2'-hydroxy-äthyl)-amid.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von neuen 1,4-Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivaten der allgemeinen Formel I, worin Q, R¹ und R² die obige Bedeutung haben, und von Salzen dieser Derivate, indem man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II, worin Q, R¹ und R² die obige Bedeutung haben, dehydratisiert oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R² Cyano, niederes Alkanoyl oder eine

Gruppe der allgemeinen Formel $-\text{COOR}^3$ bedeutet und R^1 , Q und R^3 die obige Bedeutung haben, eine Verbindung der allgemeinen Formel III, worin Z ein Sauerstoffatom oder zwei niedere Alkoxygruppen bedeutet und Q die obige Bedeutung hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV, worin R^6 Carboxy, Cyano, niederes Alkanoyl, Nitro oder Halogen bedeutet und R^7 niederes Alkoxy, Amino oder Hydroxy ist, umgesetzt, oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^2 eine Gruppe der allgemeinen Formel $-\text{CO-NR}^4\text{R}^5$ oder $-\text{CO-NH-NR}^4\text{R}^5$ bedeutet und Q, R^1 , R^4 und R^5 die obige Bedeutung haben, eine Verbindung der allgemeinen Formel V, worin Q die obige Bedeutung hat, oder ein reaktionsfähiges Derivat davon mit einem Amin der allgemeinen Formel VI, worin R^4 und R^5 die obige Bedeutung haben, oder einem Hydrazin der allgemeinen Formel VIA, worin R^4 und R^5 die obige Bedeutung haben, oder einem Salz davon umgesetzt, oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII, worin Q, R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben, oxydiert;

und gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R^2 eine Gruppe der allgemeinen Formel $-\text{COOR}^3$ bedeutet und R^3 niederes Alkyl ist, umestert;

oder gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R^2 eine Carboxygruppe bedeutet, verestert;

oder gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R^2 eine Gruppe der allgemeinen Formel $-\text{COOR}^3$ bedeutet und R^3 die obige Bedeutung hat, mit der Ausnahme des Wasserstoffatoms, verseift;

und gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein biologisch geeignetes Salz überführt oder aus einem Salz freisetzt.

Nach der Variante a) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine Verbindung der allgemeinen Formel II dehydratisiert. Die Reaktion wird in an sich bekannter Weise durchgeführt. Die Dehydratisierung wird zweckmäßig in einem basischem oder einem saurem Medium durchgeführt. Das basische Medium kann vorteilhaft mit Pyridin und das saure Medium mit Salzsäure, Oxalsäure, Phosphorsäure, p-Toluolsulfonsäure usw. eingestellt werden. Man kann gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, z.B. Jod, arbeiten. Die Umsetzung kann bei einer Temperatur zwischen 10 °C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches vollzogen werden.

Nach der Variante b) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher R^2 für Cyano, niederes Alkanoyl oder eine Gruppe der allgemeinen Formel $-COOR^3$ steht, worin Q, R^1 und R^3 die obige Bedeutung haben, durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel III mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV hergestellt. Die Umsetzung kann in Gegenwart einer Base durchgeführt werden. Zu diesem Zweck können organische Basen, wie Pyridin, Piperidin, Triäthylamin usw., oder ^{an.} organische Basen, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxide, Alkalimetall- oder Erdalkalimetallcarbonate oder Alkali- oder Erdalkalimetallbcarbonate, vorteilhaft Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, eingesetzt werden. 1 Mol Verbindung der allgemeinen Formel III kann mit 1-8 Mol, vorteilhaft mit 1-1,1 Mol einer Verbindung der allgemeinen Formel IV umgesetzt werden. Man kann vorteilhaft in einem inerten Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel arbeiten. Als Reaktionsmedium können z.B. Äther (wie Diäthyläther, Dioxan oder Tetrahydrofuran), niedere Dialkylformamide (wie Dimethylformamid), aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Heptan, Benzol, Toluol oder Xylol, halogenierte

aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Methylenchlorid, Kohlenstofftetrachlorid, Chlorbenzol usw., nitrierte Kohlenwasserstoffe, wie Nitromethan, Nitrobenzol, niedere Alkylnitride, wie Acetonitril, heteroaromatische Verbindungen, wie Pyridin, Chinolin usw., aliphatische Alkanole, wie Isopropanol usw., oder deren Gemische dienen. Die Umsetzung kann bei einer Temperatur zwischen etwa 40 °C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches durchgeführt werden.

Als Ausgangsstoff der allgemeinen Formel IV können verschiedene -CH-Acid Verbindungen eingesetzt werden, wie niedere Malonsäurehalbester, Malonsäurehalbamid, niedere Malonsäurealkylester, Cyanessigsäure, niedere Alkylester der Cyanessigsäure, Cyanacetamid, usw.

Nach der Variante c) des erfindungsgemäßen Verfahrens werden Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welchen R^2 für eine Gruppe der allgemeinen Formel $-CONR^4R^5$ oder $-CONHNR^4R^5$ steht und R^4 , R^5 , R^1 und Q die obige Bedeutung haben, hergestellt, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel V oder ein reaktionsfähiges Derivat davon mit einem Amin der allgemeinen Formel VI, einem Hydrazin der allgemeinen Formel VI A oder einem Salz davon umsetzt.

Als reaktionsfähige Derivate der Carbonsäuren der allgemeinen Formel V können vorteilhaft Ester, z.B. niedere Alkylester, reaktive Arylester, wie p-Nitro-phenyl-, p-Chlorphenylester usw., Säurehalogenide, wie Säurechloride oder gemischte Ester verwendet werden. Nach einer vorteilhaften Ausführungsform dieses Verfahrens wird als reaktionsfähiges Derivat ein aus einer Carbonsäure der allgemeinen Formel V und einem Halogenameisensäureester der allgemeinen Formel VIII, worin Hal für Halogen und R^8 für C_{1-10} Alkyl oder C_{6-10} Aryl stehen, gebildetes gemischtes Anhydrid eingesetzt. Die Umsetzung wird zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel und in Gegenwart eines Säurebindemittels durchgeführt. Hier-

bei können die in Zusammenhang mit der Verfahrensvariante b) aufgezählten Lösungsmittel bzw. Säurebindemittel Verwendung finden. Die Umsetzung wird im allgemeinen bei einer Temperatur zwischen 0 °C und Raumtemperatur durchgeführt. Man geht zweckmäßig so vor, daß man das reaktionsfähige Derivat einer Carbonsäure der allgemeinen Formel V bei etwa 0-10 °C bildet und - ohne oder nach Isolierung - mit dem Amin der allgemeinen Formel VI oder dem Hydrazin der allgemeinen Formel VI A oder dessen Salz bei etwa Raumtemperatur zur Reaktion bringt.

Als Salze der Amine der allgemeinen Formel VI oder der Hydrazine der allgemeinen Formel VI A können z.B. die Hydrochloride oder mit anderen geeigneten Säuren gebildete Additionssalze verwendet werden.

Verwendet man die freien Säuren der allgemeinen Formel V, wird die Reaktion vorteilhaft in Gegenwart eines Dehydatisierungsmittels, z.B. Dicyclohexylcarbodiimid, durchgeführt.

Nach der Verfahrensvariante d) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine Verbindung der allgemeinen Formel VII oxydiert. Die Oxydation wird in an sich bekannter Weise durchgeführt, z.B. unter Einsatz von Persäuren, wie Peressigsäure, Perbenzoesäure, m-Chlor-perbenzoesäure, usw. oder Wasserstoffperoxyd in Gegenwart von Vanadiumsäure, Natriumvanadat oder Vanadiumpentoxyd bzw. Natriumwolframat. Die Reaktionstemperatur beträgt im allgemeinen etwa 40-100 °C.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R³ für niederes Alkyl steht, können durch Umesterung in andere Ester der allgemeinen Formel I überführt werden. Die Umesterung erfolgt nach an sich bekannten Methoden. So kann man z.B. den als Ausgangsstoff eingesetzten Ester mit einem Überschuß des umesternden Alkanols in Gegenwart einer Base

z.B. Alkalimetallhydroxide, oder einer Säure, z.B. Salzsäure, umsetzen.

Die Carbonsäuren der allgemeinen Formel I, worin R^2 für $-COOR^3$ und R^3 für Wasserstoff steht, können in an sich bekannter Weise verestert werden. Die Carbonsäure wird in Gegenwart eines sauren Katalysators, z.B. Salzsäure oder p-Toluolsulfonsäure, mit dem entsprechenden Alkanol umgesetzt. Die Veresterung kann aber auch unter Einsatz von Alkylhalogeniden und Diazoalkanen durchgeführt werden.

Die Ester der allgemeinen Formel I, in welchen R^2 für eine Gruppe der allgemeinen Formel $-COOR^3$ steht und R^3 die obige Bedeutung hat (mit Ausnahme des Wasserstoffatoms), können durch in an sich bekannter Weise durchgeführte Verseifung in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel I überführt werden. R^2 steht dabei für $-COOR^3$ und R^3 für Wasserstoff. Der Ester kann mit einer Base, z.B. Alkalimetallhydroxid, Alkalimetallcarbonat, Alkalimetallbicarbonat oder Alkalimetallalkoholat, umgesetzt und das gebildete Alkalimetallsalz durch Behandlung mit einer Säure in die freie Carbonsäure der allgemeinen Formel I überführt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welchen R^2 für Carboxy steht, können in biologisch geeignete Salze überführt bzw. aus ihren Salzen freigesetzt werden. Die Salz-bildung wird in an sich bekannter Weise durch Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel I und der entsprechenden Base in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels durchgeführt.

Die als Ausgangsstoff verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II und V können nach in der Fachliteratur (Zsur, Obscs, Khim. 28, 1378 (1958) bzw. DE-OS Nr. 2 354 252) beschriebenen Methoden hergestellt werden. Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel III sind bekannte Verbindungen (GB-PS Nr. 1 308 370).

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel IV, VI und VI A sind bekannte Handelsprodukte. Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel VII können nach in der Fachliteratur (J. Chem. Soc. 1956, 2052; bzw. NL-PA Nr. 7 401 966) beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I können aufgrund ihrer gewichtszunahmesteigernden und antibakteriellen Eigenschaften in der Tierzucht Verwendung finden.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I können zur vorbeugenden Behandlung und zur Behandlung von verschiedenen bakteriellen Infektionen eingesetzt werden. Diese Verbindungen sind gegenüber verschiedenen grampositiven und gramnegativen Bakterien wirksam, und zwar gegenüber den folgenden Bakterienarten:

Enterobacteriaceae, z.B. Escherichia, insbesondere E. coli;
Pseudomonadaceae, z.B. Pseudomonas aeruginosa;
Micrococcaceae, z.B. Staphylococcus aureus.

Die minimale hemmende Konzentration der verschiedenen Verbindungen der allgemeinen Formel I gegenüber den obigen Bakterienstämmen liegt zwischen 0,5 und 128 μ /ml.

Die gewichtszunahmesteigernde Wirksamkeit der erfindungsgemäßen neuen Verbindungen wurde durch den nachstehenden Test nachgewiesen. Als Versuchstiere wurden Schweine verwendet. Für jede Dosis wurden aus je 6 Tieren bestehende Gruppen eingesetzt, wobei jeder Versuch mit je 6 Schweinen dreimal wiederholt wurde. Das zur Fütterung der Schweinengruppen verwendete Futter enthielt 50 mg/kg Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivat der allgemeinen Formel I. Die Mastung der Tiere erfolgt bei gleichen Bedingungen und sämtliche Tiergruppen verzehrten ansonsten dieselbe Menge des Futters identischer Zusammensetzung. Die Kontrollgruppe erhielt ein Futter in derselben Menge, aber ohne Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivat der allgemeinen Formel I.

Die unter Anwendung der nach Beispiel 1 hergestellten Verbindung erhaltenen Ergebnisse sind in der Tabelle I zusammengefaßt:

Tabelle I

Test-Verbindung	Auf die Kontrollgruppe bezogene durchschnittliche tägliche Gewichtssteigerung	Auf die Kontrollgruppe bezogene, 1 kg Gewichtszunahme bewirkende Futtermenge
B-(2-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-acrylsäure-äthylester	136,4 %	78,7 %
Kontrollgruppe (ohne Wirkstoff)	100,0 %	100,0 %

Aus den obigen Versuchsergebnissen ist ersichtlich, daß die unter Anwendung der erfindungsgemäßen neuen Verbindungen gefütterten Tiere eine wesentlich höhere Gewichtszunahme zeigen als die Tiere der Kontrollgruppe. Gleichzeitig kann dieselbe Gewichtszunahme mit einer erheblich geringeren Menge von Futter erreicht werden, was auf eine wesentlich verbesserte Futterverwertung hinweist.

Ein wesentlicher Vorteil der neuen Verbindungen besteht darin, daß sie den tierischen Organismus erheblich leichter verlassen, d. h. aus dem Organismus innerhalb einer erheblich kürzeren Zeit als die bekannten Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivate ausgeschieden werden. Das bedeutet, daß die Wartungsdauer der neuen Verbindungen wesentlich kürzer ist als dieselbe der bekannten Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivate, was bei der Tierhaltung von großer Wichtigkeit ist.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind gegenüber Nutztieren so wenig toxisch, daß sie praktisch als atoxisch angesehen werden können.

Ausführungsbeispiele:

Weitere Einzelheiten der Erfindung sind den nachstehenden Beispielen zu entnehmen, ohne den Schutzzumfang auf diese Beispiele einzuschränken.

Beispiel 1

15,85 g (0,12 Mol) Malonsäuremonoäthylester werden mit 40 ml Pyridin vermischt. Unter Rühren werden 19 g (0,1 Mol) 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd zugegeben und danach 0,86 g (0,01 Mol) Piperidin tropfenweise zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden lang erwärmt, abgekühlt und in eiskaltes Wasser gegossen. Das ausgeschiedene Produkt wird abfiltriert, mit Wasser und Aceton gewaschen. Es werden 19,5 g B-(2-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-acrylsäure-äthylester erhalten. Ausbeute 75 %, F.: 190-191 °C.

Beispiel 2

Ein Gemisch von 13 g (0,05 Mol) B-(2-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-acrylsäure-äthylester, 70 ml Methanol und 7 ml einer 1 N wäßrigen Natriumhydroxid-Lösung wird bei 50 °C eine halbe Stunde lang erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und das ausgeschiedene Produkt abfiltriert. Es werden 8,9 g B-(2-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-acrylsäure-methylester erhalten. Ausbeute 73 %. F.: 207-208 °C.

Beispiel 3

Ein Gemisch von 19 g (0,1 Mol) 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd, 9,9 g (0,1 Mol) Cyanessigsäuremethylester, 160 ml Isopropanol und 3,5 ml einer 10 %igen wäßrigen Natriumhydroxidlösung wird bei 60 °C 2 Stunden lang erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird auf 5 °C gekühlt und das ausgeschiedene Produkt abfiltriert. Es werden 22,1 g α -Cyano-B-(2-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-acrylsäuremethylester erhalten. Ausbeute 82 %. Die roten Kristalle schmelzen bei 198-199 °C.

Beispiel 4

Man verfährt wie im Beispiel 3, mit dem Unterschied, daß man 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd mit Cyanessigsäureäthylester umsetzt. Man erhält α -Cyano- β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-acrylsäureäthylester mit einer Ausbeute von 85,5 %. F.: 160-161 °C.

Beispiel 5

Ein Gemisch von 11,6 g (0,05 Mol) β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-acrylsäure, 65 ml Dimethylformamid, 65 ml Äthylacetat und 5,06 g (0,05 Mol) Triäthylamin wird eine halbe Stunde lang gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C werden 5,5 g (0,05 Mol) Chlorameisensäureäthylester tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden lang bei einer Temperatur unter 5 °C gerührt. Es werden 9,3 g (0,05 Mol) Dodecylamin zugegeben, woraufhin man das Reaktionsgemisch sich auf Raumtemperatur erwärmen läßt. Das Gemisch wird auf 5 °C gekühlt, das ausgeschiedene Produkt filtriert und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Es werden 16,2 g β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-acrylsäure-dodecylamid erhalten. Ausbeute 81 %. F.: 197-198 °C.

Beispiel 6

Man verfährt wie im Beispiel 5, mit dem Unterschied, daß man als Ausgangsstoff β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-acrylsäure, Chlorameisensäureäthylester und 1,1-Dimethyl-propyn-2-yl-amin verwendet. Es wird β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-acrylsäure-(1,1-dimethyl-propyn-2-yl)-amid mit einer Ausbeute von 61 % erhalten. F.: 210 °C.

Beispiel 7

Man verfährt wie im Beispiel 5, mit dem Unterschied, daß man als Ausgangsstoff β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-acryl-

säure, Chlorameisensäurebutylester und Anilin verwendet. Es wird β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-anilid mit einer Ausbeute von 60 % erhalten. F.: 245-246 °C.

Beispiel 8

Man verfährt wie im Beispiel 5, mit dem Unterschied, daß man als Ausgangsstoff β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure, Bromameisensäuremethylester und N-Benzyl-piperazin : verwendet. Es wird β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-N-benzyl-piperazid mit einer Ausbeute von 89 % erhalten. F.: 195-196 °C.

Beispiel 9

Man verfährt wie im Beispiel 5, mit dem Unterschied, daß man als Ausgangsstoff β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure, Chlorameisensäuremethylester und Morpholin verwendet. Es wird β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-morpholid mit einer Ausbeute von 95 % erhalten. F.: 221-222 °C.

Beispiel 10

Man verfährt wie im Beispiel 5, mit dem Unterschied, daß man als Ausgangsstoff β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure, Chlorameisensäureäthylester und 3,4,5-Trimethoxy-anilin verwendet. Es wird β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-3,4,5-trimethoxy-anilid mit einer Ausbeute von 97 % erhalten. F.: 225 °C.

Beispiel 11

Man verfährt wie im Beispiel 5, mit dem Unterschied, daß man als Ausgangsstoff anstelle von Dodecylamin Äthanolamin verwendet. Es wird β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-2'-hydroxy-äthylamid mit einer Ausbeute von 92 % erhalten. F.: 213-214 °C.

Beispiel 12

Man verfährt wie im Beispiel 5, mit dem Unterschied, daß man anstelle von Dodecylamin, 2,6-Dimethyl-anilin verwendet. Es wird β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-acrylsäure-2,6-dimethyl-anilid mit einer Ausbeute von 98 % erhalten. F.: 229-230 °C.

Beispiel 13

Man verfährt wie im Beispiel 9, mit dem Unterschied, daß man anstelle von Morpholin Piperidin verwendet. Es wird β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-acrylsäure-piperidid mit einer Ausbeute von 97 % erhalten. F.: 201-202 °C.

Beispiel 14

Man verfährt wie im Beispiel 5, mit dem Unterschied, daß man anstelle von Dodecylamin Methylcarbazat verwendet. Es wird β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-acrylsäure-2-methoxycarbonyl-hydrazid mit einer Ausbeute von 76 % erhalten. F.: 234-235 °C.

Beispiel 15

Man verfährt wie im Beispiel 5, mit dem Unterschied, daß man anstelle von Dodecylamin p-Amino-benzolsulfonamid verwendet. Es wird β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-acrylsäure-(p-amino-benzolsulfonsäure)-amid mit einer Ausbeute von 83 % erhalten. F.: 278 °C (Zersetzung).

Beispiel 16

Ein Gemisch von 9,5 g (0,05 Mol) 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd, 5,8 g (0,05 Mol) Acetessigsäuremethylester, 120 ml Isopropanol und 2 ml einer 10 %igen wäßrigen Natriumhydroxid-Lösung wird bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt.

Nach Abkühlen auf 5 °C wird das Gemisch filtriert. Es werden 10,8 g α -Acetyl- β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-acrylsäure-methylester erhalten. Ausbeute 75 %. F.: 159-160 °C.

Beispiel 17

Man verfährt wie im Beispiel 16, mit dem Unterschied, daß man anstelle von Acetessigsäuremethylester Cyanessigsäureamid verwendet. Es wird α -Cyano- β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-acrylsäureamid mit einer Ausbeute von 75 % erhalten. F.: 212 °C.

Beispiel 18

5,9 g (0,02 Mol) 2-(α -Hydroxy-2-chinoxaliny1-methylen-1,4-dioxyd)-malonsäure werden in 40 ml Pyridin bei 70 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird nach einer Stunde abgekühlt und das ausgeschiedene Produkt filtriert. Es werden 4,1 g β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-acrylsäure erhalten. Ausbeute 90 %. F.: 227-230 °C.

Beispiel 19

Man verfährt wie im Beispiel 18, mit dem Unterschied, daß man als Ausgangsstoff α -Cyano- β -hydroxy-(2-chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-propionsäure-methylester verwendet. Es wird α -Cyano- β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-acrylsäuremethylester mit einer Ausbeute von 85 % erhalten. F.: 198-199 °C.

Beispiel 20

Man verfährt wie im Beispiel 18, mit dem Unterschied, daß man als Ausgangsstoff β -Hydroxy- β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-propionsäure-dodecylamid verwendet. Es wird β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-acrylsäure-dodecylamid mit einer Ausbeute von 87 % erhalten. F.: 198-198,5 °C.

Beispiel 21

Man verfährt wie im Beispiel 18, mit dem Unterschied, daß man als Ausgangsstoff β -Hydroxy- β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-propionsäure-N-benzyl-piperazid verwendet. Es wird β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-acrylsäure-N-benzyl-piperazid mit einer Ausbeute von 92 % erhalten. F.: 194-195 °C.

Beispiel 22

Man verfährt wie im Beispiel 18, mit dem Unterschied, daß man als Ausgangsstoff β -Hydroxy- β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-propionsäure-2'-methoxycarbonyl-hydrazid verwendet. Es wird β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-acrylsäure-2'-methoxycarbonyl-hydrazid mit einer Ausbeute von 89 % erhalten. F.: 234-235 °C.

Beispiel 23

Man verfährt wie im Beispiel 18, mit dem Unterschied, daß man als Ausgangsstoff β -Hydroxy- β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-propionsäure-(p-amino-benzolsulfonsäure)-amid verwendet. Es wird β -(2-Chinoxaliny1-1,4-dioxyd)-acrylsäure-(p-amino-benzolsulfonsäure)-amid mit einer Ausbeute von 89 % erhalten. F.: 278-279 °C (Zersetzung).

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivaten der Formel I und der biologisch geeigneten Salze davon, worin
 - Q Wasserstoff oder Methyl bedeutet;
 - R¹ für Wasserstoff, Cyano, niederes Alkanoyl, Nitro oder Halogen steht;
 - R² Cyano, niederes Alkanoyl oder eine Gruppe der allgemeinen Formel -COOR³, -CONR⁴R⁵ oder -CO-NH-NR⁴R⁵ bedeutet, und
 - R³ Wasserstoff, eine gegebenenfalls halogen- oder hydroxysubstituierte C₁₋₁₈ Alkylgruppe, C₆₋₁₀ Aryl oder C₆₋₁₀ Aryl-(C₁₋₄ Alkyl) bedeutet - in welchen Gruppen der Arylrest gegebenenfalls 1-3 identische oder verschiedene Nieder-Alkoxy-, Nieder-Alkyl-, Amino-, Nitro-, Halogen- und/oder Hydroxysubstituenten tragen kann;
 - R⁴ Wasserstoff oder eine gegebenenfalls halogen- oder hydroxysubstituierte C₁₋₁₈ Alkylgruppe ist;
 - R⁵ Wasserstoff, eine gegebenenfalls halogen- oder hydroxysubstituierte C₁₋₁₈ Alkylgruppe, niederes Alkenyl, niederes Alkynyl, niederes Cycloalkyl, C₆₋₁₀ Aryl, C₆₋₁₀ Aryl-(C₁₋₄ Alkyl) bedeutet, in welchen Gruppen der Arylring gegebenenfalls 1-3 identische oder verschiedene Nieder-Alkoxy-, Nieder-Alkyl-, Amino-, Nitro-, Halogen- und/oder Hydroxysubstituenten tragen kann; oder R⁵ für niederes Alkoxycarbonyl, niederes Alkylsulfonyl oder eine gegebenenfalls amino- oder eine niederalkyl-substituierte C₆₋₁₀ Arylsulfonylgruppe steht; oder eine mono- oder bicyclische Heteroarylsulfonylgruppe bedeutet; oder R⁴ und R⁵ zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine 5- oder 6-gliedrige, gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Stickstoffatom enthaltende, gegebenenfalls substituierte heterocyclische Gruppe bilden;

mit der Einschränkung, daß falls Q für Wasserstoff und R^2 für Carboxy stehen, R^1 von Wasserstoff verschieden ist, gekennzeichnet dadurch, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II, worin Q, R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben dehydratisiert, oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^2 Cyano, niederes Alkanoyl oder eine Gruppe der allgemeinen Formel $-COOR^3$ bedeutet und R^1 , Q und R^3 die obige Bedeutung haben, eine Verbindung der allgemeinen Formel III, worin Z ein Sauerstoffatom oder zwei niedere Alkoxygruppen bedeutet und Q die obige Bedeutung hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV, worin R^6 Carboxy, Cyano, niederes Alkanoyl, Nitro oder Halogen bedeutet und R^7 niederes Alkoxy, Amino oder Hydroxy ist, umgesetzt, oder

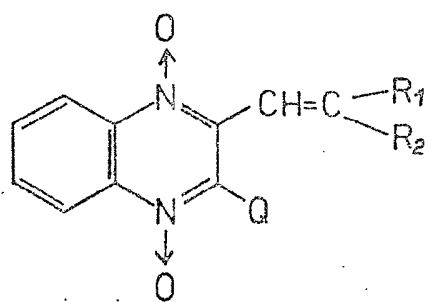
c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^2 eine Gruppe der allgemeinen Formel $-CO-NR^4R^5$ oder $-CO-NH-NR^4R^5$ bedeutet und Q, R^1 , R^4 und R^5 die obige Bedeutung haben, eine Verbindung der allgemeinen Formel V, worin Q die obige Bedeutung hat oder ein reaktionsfähiges Derivat davon mit einem Amin der allgemeinen Formel VI, worin R^4 und R^5 die obige Bedeutung haben oder einem Hydrazin der allgemeinen Formel VI A, worin R^4 und R^5 die obige Bedeutung haben oder einem Salz davon umgesetzt; oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII, worin Q, R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben oxydiert und gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R^2 eine Gruppe der allgemeinen Formel $-COOR^3$ bedeutet und R^3 niederes Alkyl ist, umestert oder gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R^2 eine Carboxygruppe

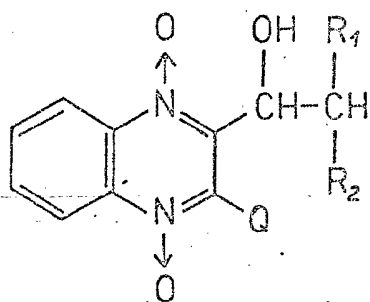
bedeutet, verestert; oder gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R^2 eine Gruppe der allgemeinen Formel $-\text{COOR}^3$ bedeutet und R^3 die obige Bedeutung hat, mit Ausnahme des Wasserstoffatoms, verseift und gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein biologisch geeignetes Salz überführt oder aus einem Salz freisetzt.

2. Verfahren nach Punkt 1, Variante a, gekennzeichnet dadurch, daß man die Dehydratisierung in einem alkalischen oder einem sauren Medium durchführt.
3. Verfahren nach Punkt 1, Variante b, gekennzeichnet dadurch, daß man die Umsetzung in Gegenwart einer Base durchführt.
4. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß man als Base Triäthylamin, Pyridin oder ein Alkalimetallhydroxid verwendet.
5. Verfahren nach Punkt 1, Variante c, gekennzeichnet dadurch, daß man als reaktionsfähiges Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel V einen Ester, ein Säurehalogenid oder gemischtes Anhydrid verwendet.
6. Verfahren nach Punkt 5, gekennzeichnet dadurch, daß man als reaktionsfähiges Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel V einen mit einem Halogenameisensäureester der allgemeinen Formel VIII, worin Hal für Halogen steht und R^8 C_{1-10} Alkyl oder C_{6-10} Aryl ist, gebildeten gemischten Ester verwendet.

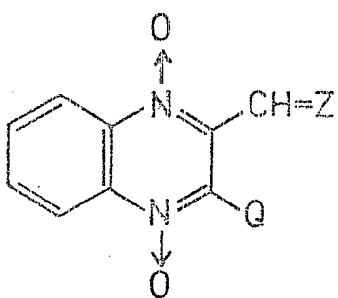
Hierzu 2 Seiten Zeichnungen



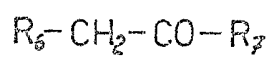
(I)



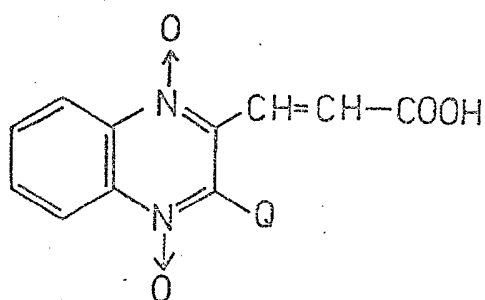
(II)



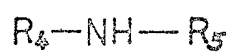
(III)



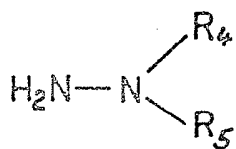
(IV)



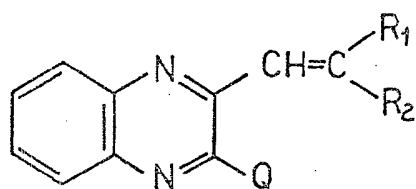
(V)



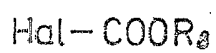
(VI)



(VIIA)



(VII)



(VIII)