



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 241/52  
A 23 K 1/16

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



**PATENT** A5

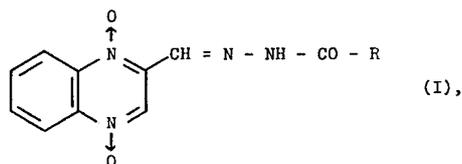
**623 042**

<p>① Gesuchsnummer: 14845/75</p> <p>② Anmeldungsdatum: 17.11.1975</p> <p>③ Priorität(en): 21.11.1974 HU EE 2278</p> <p>④ Patent erteilt: 15.05.1981</p> <p>⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.05.1981</p>	<p>⑥ Inhaber: Egyt Gyogyszervegyészeti Gyar, Budapest X (HU)</p> <p>⑦ Erfinder: Dr. Pal Benko, Budapest XII (HU) Ildiko Simonek, Budapest XVIII (HU) Dr. Laszlo Pallos, Budapest XII (HU) Dr. Jenő Kovacs, Budapest VI (HU) Dr. Karoly Magyar, Budapest I (HU)</p> <p>⑧ Vertreter: Patentanwälte W.F. Schaad, V. Balass, E.E. Sandmeier, Zürich</p>
---	---

**⑨ Verfahren zur Herstellung von neuen Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivaten.**

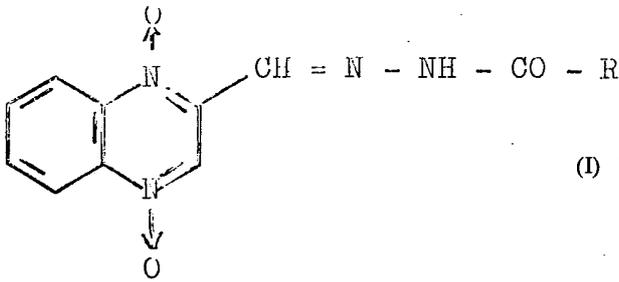
⑩ Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivate der Formel I werden durch Umsetzung von 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd oder seiner Diacetale mit einem Säurehydrazid der Formel R-CO-NH-NH<sub>2</sub> hergestellt. Das Symbol R hat die im Patentanspruch I angegebene Bedeutung.

Die erhaltenen neuen Verbindungen weisen antibakterielle und gewichtsertragserhöhende Wirkung auf.

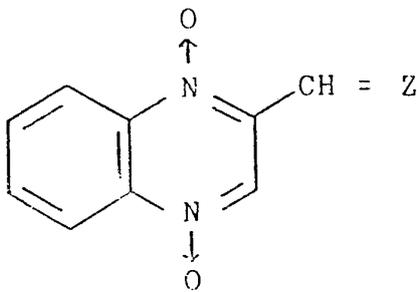


## PATENTANSPRÜCHE

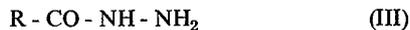
1. Verfahren zur Herstellung von neuen Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivaten der Formel I



worin R eine C<sub>7-20</sub>-Alkylgruppe, eine mit höchstens drei gleichen oder verschiedenen Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen oder Halogenatomen substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls mit einer Hydroxylgruppe substituierte Naphthylgruppe, eine in ihrer Alkylkette höchstens drei Kohlenstoffatome enthaltende Aralkylgruppe, eine Pyridyl-, Piperidyl-, Pirazinyl-, Furyl-, Nitrofuryl- oder α,α-Diphenyl-α-hydroxymethylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



worin Z ein Sauerstoffatom oder eine (O-Alkyl)<sub>2</sub>-Gruppe bedeutet, mit einem Säurehydrazid der Formel III



worin R die obigen Bedeutungen besitzt, umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das Aldehyd der Formel II mit dem Säurehydrazid der Formel III in Wasser in Gegenwart einer Säure umsetzt.

3. Verwendung der Verbindungen der Formel I, hergestellt nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1, zur Steigerung der Futternutzung und des Gewichtsertrages bei der Nutztierhaltung.

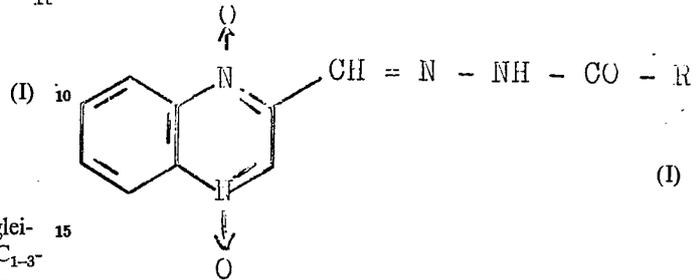
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivaten der allgemeinen Formel I, worin R eine C<sub>7-20</sub>-Alkylgruppe, eine mit höchstens drei gleichen oder verschiedenen Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-Gruppen oder Halogenatomen substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls mit einer Hydroxylgruppe substituierte Naphthylgruppe, eine in ihrer Alkylkette höchstens drei Kohlenstoffatome enthaltende Aralkylgruppe, eine Pyridyl-, Piperidyl-, Pyrazinyl-, Furyl-, Nitrofuryl- oder α,α-Diphenyl-α-hydroxymethylgruppe bedeutet.

Die erfindungsgemäss hergestellten neuen Verbindungen weisen antibakterielle und gewichtsertragerhöhende Wirkungen auf.

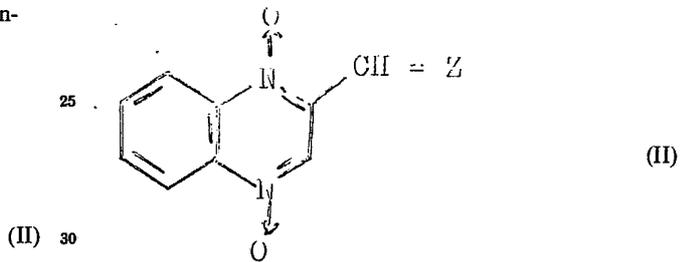
Es ist bekannt aus den britischen Patentschriften Nr. 1 058 047 und 1 202 170, dass durch die Umsetzung von 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd oder dessen Dialkylacetalen

mit einem C<sub>1-7</sub>-Alkylcarbonsäure- oder Benzoesäurehydrazid in Methanol 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd-hydrzone hergestellt werden können, die eine antibakterielle und bei Tieren eine gewichtsertrag-erhöhende Wirkung aufweisen.

5 Erfindungsgemäss werden die neuen Verbindungen der Formel I



10 – worin R die obige Bedeutung besitzt –, derart hergestellt, dass man eine Verbindung der Formel II



20 – worin Z ein Sauerstoffatom oder eine (O-Alkyl)<sub>2</sub>-Gruppe bedeutet – mit einem Säurehydrazid der Formel III



30 – worin R die obigen Bedeutungen besitzt – umsetzt.

Die Ausgangsverbindungen, nämlich das 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd der Formel II bzw. seine Diacetale sowie die Carbonsäurehydrazide der Formel III, können in bekannter Weise hergestellt werden. Für die Verbindungen der Formel II siehe z.B. Ber. 84, 4771 (1951); Zh. Obsch. Chim. 25, 161 (1955); belgische Patentschrift Nr. 669 353; und britische Patentschrift Nr. 1 058 047; für die Verbindungen der allgemeinen Formel III, siehe J. Zabiczky: The Chemistry of Amides; Kapitel 10, Seite 515, Interscience Publ., 1970.

Nach einer vorteilhaften Ausführungsmethode des erfindungsgemässen Verfahrens geht man derart vor, dass das 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd der Formel II mit einem in kleinem Überschuss angewendeten Carbonsäurehydrazid der Formel III in Wasser, in Gegenwart einer Säure umgesetzt wird.

Nach einer anderen vorteilhaften Ausführungsmethode des erfindungsgemässen Verfahrens wird die Umsetzung des 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd-diacetals der Formel II mit einem Carbonsäurehydrazid der Formel III in einem protonierten Reaktionsmedium nach einem kurzen Sieden durchgeführt. Das protonierte Medium wird durch die Zugabe von einer Säure gesichert. Als Säure wird vorzugsweise eine Mineralsäure, wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, angewendet, doch ist sogar auch p-Toluolsulfonsäure für diesen Zweck anwendbar.

Als Reaktionsmedium kann jegliches Lösungsmittel, welches mit den Reaktanten oder dem Produkt nicht in Reaktion tritt und auch mit der als Katalysator verwendeten Säure mischbar ist, angewendet werden. Es ist vorteilhaft, in Wasser als Reaktionsmedium zu arbeiten.

Eine weitere vorteilhafte Ausführungsmethode des erfindungsgemässen Verfahrens, die hauptsächlich bei der kontinuierlichen Herstellung im Grossbetrieb der neuen Verbindungen der Formel I anwendbar ist, besteht darin, dass das in der Umsetzung angewendete Carbonsäurehydrazid nach seiner Herstellung ohne Isolierung, d.h. in seinem Reaktionsgemisch, mit dem 2-Formylchinoxalin-1,4-dioxyd oder mit dem Acetal der letzteren Verbindung umgesetzt wird. In dieser Weise können Vorteile, wie z.B. Ersparung an Arbeit und Apparaten, die mit der periodischen Arbeitsweise nicht gesichert werden kann, erreicht werden.

Die Neuen Verbindungen der Formel I können allein oder zusammen mit anderen pharmazeutischen oder synergistischen Verbindungen, mit den in der pharmazeutischen Industrie üblichen Träger-, Verdünnungs- und/oder Hilfsmitteln in pharmazeutische Präparate umgewandelt werden, die in erster Linie antibakterielle gewichtertrag- und futternutzungssteigernde Wirkungen aufweisen.

Die antibakterielle Wirkung der erfindungsgemäss hergestellten neuen Verbindungen ist gleich oder in vielen Fällen sogar höher als dieselbe des Nitrofurantoin [3-(5-Nitro-furfurylidene-amino)-hydantoin] und des Thiamphenikols [Dichloro-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-2-(methansulfonyl-phenyl)-äthyl)-acetamid], die für ähnliche Zwecke als bekannte Verbindungen verwendet werden. Ihr Toxizitätswert ist bei peroraler Verabreichung im allgemeinen über 4000 mg/kg bei Mäusen.

Die erfindungsgemäss hergestellten neuen Verbindungen weisen eine weitere wertvolle biologische Wirkung auf, die sich in der Aufrechterhaltung bzw. Steigerung des Wachstumniveaus und der Futterausnützung bei Tieren, hauptsächlich bei Schweinen erweist, und deren Wert mit der Wirkung des Wirkstoffes des auf dem genannten Wirkungsgebiet wohl bekannten Mittels, des Mecadox Premixes (Pfiser) vorteilhaft verglichen werden kann; doch ist die Toxizität der neuen Verbindungen der Formel I beträchtlich niedriger als diejenige von Carbadox [3-Methyl-(2-chinoxaliny-methylen)-carbazat-N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>dioxyd].

Die Erfindung wird anhand der nachstehenden Beispiele näher erläutert:

#### Beispiel 1

##### 2-(Phenyl-acetyl)-hydrazono-formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd

75 ml einer wässrigen Suspension von 11,8 g (0,05 Mol) 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd-dimethyl-acetal, die auch 4 ml konzentrierte Salzsäure enthält, werden etwa 10 Minuten lang gesiedet. Danach werden 50 ml einer warmen wässrigen Suspension von 7,5 g (0,05 Mol) Phenyllessigsäure-hydrazid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf Zimmertemperatur kühlen gelassen und 3 Stunden lang gerührt. Der gelbe cremartige Niederschlag wird filtriert und dann mit Wasser und Äthanol gewaschen. In dieser Weise erhält man 15,8 g (98%) des im Titel angegebenen Produktes mit einem Schmelzpunkt von 255-256°C

#### Beispiel 2

##### 2-(1'-Naphthyl-acetyl)-hydrazono-formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd

9,5 g (0,05 Mol) 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd werden in 100 ml Wasser, welches 0,5 ml konzentrierte Salzsäure enthält, aufgelöst, worauf der erhaltenen Lösung 10,0 g (0,05 Mol) 1-Naphthyllessigsäurehydrazid zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird bei Zimmertemperatur 3 Stunden lang gerührt, dann filtriert und der Niederschlag mit Wasser und Äthanol gewaschen. Es werden 16,2 g (87% der im Titel ange-

gebenen Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 246-247°C erhalten.

#### Beispiel 3

##### 2-(p-Hydroxy-benzoyl)-hydrazono-formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd

75 ml einer wässrigen Suspension von 11,8 g (0,05 Mol) 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd-dimethylacetal und 4 ml konzentrierter Salzsäure werden etwa 10 Minuten lang gesiedet, worauf 25 ml einer warmen wässrigen Suspension von 7,75 g (0,051 Mol) p-Hydroxy-benzoesäure-hydrazid zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird auf Zimmertemperatur abkühlen gelassen und bei dieser Temperatur 3 Stunden lang gerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und dann mit Wasser und Äthanol gewaschen. Auf diese Weise werden 14,95 g (92,4%) des Titelproduktes mit einem Schmelzpunkt von 308°C erhalten.

#### Beispiel 4

##### 2-(Laurinoyl)-hydrazono-formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd

75 ml einer wässrigen Suspension von 11,8 g (0,05 Mol) 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd-dimethylacetal und 5 ml konzentrierter Phosphorsäure werden etwa 10 Minuten lang gesiedet, dann werden 50 ml einer wässrigen Suspension von 10,2 g (0,05 Mol) Laurinsäurehydrazid zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Zimmertemperatur abkühlen gelassen und danach 3 Stunden lang bei dieser Temperatur gerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und dann mit Wasser und Äthanol gewaschen. Es werden 16,4 g (84,9%) des Titelproduktes mit einem Schmelzpunkt von 233°C erhalten.

#### Beispiel 5

##### 2-(p-Amino-benzoyl)-hydrazono-formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd

9,5 g (0,05 Mol) 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd werden in 100 ml Wasser, welches 0,5 g p-Toluolsulfonsäure enthält, aufgelöst, wonach die Lösung von 7,55 g (0,05 Mol) p-Amino-benzoesäure-hydrazid in 50 ml Methanol zugesetzt wird. Das Reaktionsgemisch wird bei Zimmertemperatur 3 Stunden lang gerührt. Der ausgeschiedene Niederschlag wird filtriert, und dann mit Wasser und Äthanol gewaschen. Auf diese Weise werden 13,1 g (81,2%) des Titelproduktes mit einem Schmelzpunkt von 292°C erhalten.

#### Beispiel 6

##### 2-(Nicotinoyl)-hydrazono-formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd

7,55 g (0,05 Mol) Nicotinsäureäthylester werden in 60 ml Methanol gelöst, worauf 2,6 g (0,05 Mol) 96%iges Hydrazinhydrat der Lösung zugegropfelt werden. Das Gemisch wird 2 Stunden lang gesiedet und danach wird eine Lösung von 9,5 g (0,05 Mol) 2-chinoxalin-1,4-dioxyd in 140 ml Methanol zugegropfelt, die auch 1 ml konzentrierte Schwefelsäure enthält. Das Reaktionsgemisch wird auf Zimmertemperatur kühlen gelassen und bei dieser Temperatur zwei weitere Stunden gerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit Methanol gewaschen. Auf diese Weise werden 13,2 g (84,5%) des im Titel angegebenen Produktes mit einem Schmelzpunkt von 279°C erhalten.

#### Beispiel 7

##### 2-(Isonicotinoyl)-hydrazono-formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd

Auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise erhält man durch die Umsetzung von 11,8 g (0,05 Mol) 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd-dimethylacetal mit 6,85 g (0,05 Mol) Isonicotin-

säurehydrazid 14,4 g (93,2%) des Titelproduktes mit einem Schmelzpunkt von 268°C.

*Beispiel 8*

*2-(p-Chlorbenzoyl)-hydrazono-formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd*

11,8 g (0,05 Mol) 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd-dimethylacetal werden auf die in Beispiel 2 beschriebene Weise mit 8,5 g (0,05 Mol) p-Chlor-benzoesäurehydrazid umgesetzt. Es werden 16,1 g (94%) des Titelproduktes mit einem Schmelzpunkt von 274°C erhalten.

*Beispiel 9*

*2-(3'-Nitro-benzoyl)-hydrazono-formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd*

9,5 g (0,05 Mol) 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd-dimethylacetal werden auf die in Beispiel 2 beschriebene Weise mit 9,05 g (0,05 Mol) 3-Nitro-benzoesäurehydrazid umgesetzt. Es werden 16,15 g (91,6%) des Titelproduktes mit einem Schmelzpunkt von 290°C erhalten.

*Beispiel 10*

*2-(5'-Nitro-2'-furanoyl)-hydrazono-formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd*

2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd-dimethylacetal werden mit 5-Nitro-furan-2-carbonsäurehydrazid auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise umgesetzt. Das Titelprodukt wird mit einer Ausbeute von 82,6% erhalten; Schmelzpunkt: 265°C.

*Beispiel 11*

*2-(β-Phenyl-propionyl)-hydrazono-formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd*

2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd-dimethylacetal wird auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise mit β-Phenyl-propionsäurehydrazid umgesetzt. Das Titelprodukt wird mit einer Ausbeute von 90,5% erhalten; Schmelzpunkt: 241°C.

*Beispiel 12*

*2-(Stearoyl)-hydrazono-formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd*

Durch die Umsetzung von 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd-dimethylacetal mit Stearinsäurehydrazid auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise wird das Titelprodukt mit einer Ausbeute von 74,2% erhalten; Schmelzpunkt: 233°C.

*Beispiel 13*

*2-(Anisoyl)-hydrazono-formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd*

2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd-dimethylacetal wird auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise mit Anissäurehydrazid umgesetzt. Das Titelprodukt wird mit einer Ausbeute von 79% erhalten; Schmelzpunkt: 260°C.

*Beispiel 14*

*2-(Piperidin-2'-carbonyl)-hydrazono-formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd*

2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd wird auf die in Beispiel 2 beschriebene Weise mit Piperidin-4-carbonsäurehydrazid umgesetzt. Das Titelprodukt wird mit einer Ausbeute von 75% erhalten; Schmelzpunkt: 186°C.

*Beispiel 15*

*2-(2'-Hydroxy-3'-naphthoyl)-hydrazono-formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd*

Durch die Umsetzung von 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd-dimethylacetal mit 2-Hydroxy-3-naphthoesäurehydrazid auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise wird das Titelprodukt mit einer Ausbeute von 97,3% erhalten; Schmelzpunkt: 260°C.

*Beispiel 16*

*2-(α,α-Diphenyl-α-hydroxy)-acetyl-hydrazono-formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd*

2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyd-dimethylacetal wird mit Benzylsäurehydrazid auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise umgesetzt. Das Titelprodukt wird mit einer Ausbeute von 94,9% erhalten; Schmelzpunkt: 262-263°C.