



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑲ Gesuchsnummer: 3350/81

⑳ Anmeldungsdatum: 22.05.1981

③① Priorität(en): 23.05.1980 HU 1298/80

⑳ Patent erteilt: 28.02.1985

④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 28.02.1985

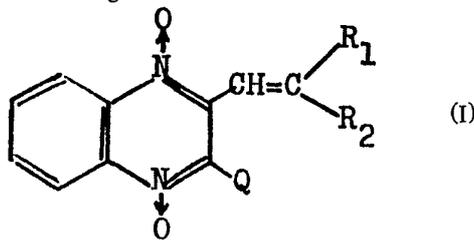
⑦③ Inhaber:
Egyt Gyogyszervegyészeti Gyar, Budapest X (HU)

⑦② Erfinder:
Benko, Pél, Dr., Budapest XII (HU)
Bozsing, Daniel, Budapest XIV (HU)
Gundel, Janos, Budapest VIII (HU)
Magyar, Karoly, Dr., Budapest I (HU)

⑦④ Vertreter:
Patentanwälte, Schaad, Balass, Sandmeier, Alder, Zürich

⑤④ **Chinoxalin-1,4-Dioxyd-Derivate.**

⑤⑦ Die Erfindung betrifft neue Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivate der allgemeinen Formel I



(worin

- Q Wasserstoff oder Methyl ist;
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 ist, 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;

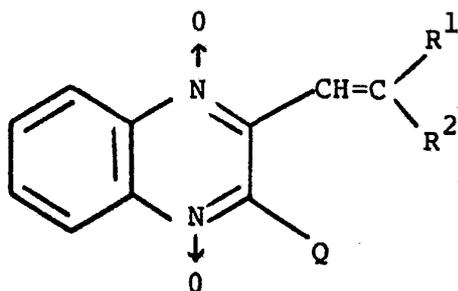
R⁵ Wasserstoff, eine gegebenenfalls halogen- oder hydroxysubstituierte C₁₋₁₈ Alkylgruppe, niederes Alkenyl, niederes Alkynyl, niederes Cycloalkyl, C₆₋₁₀ Aryl, C₆₋₁₀ Aryl-/C₁₋₄ Alkyl/ bedeutet, in welchen Gruppen der Arylring gegebenenfalls 1-3 identische oder verschiedene nieder Alkoxy-, nieder Alkyl-, Amino-, Nitro-, Halogen- oder/und Hydroxysubstituenten tragen kann; oder R⁵ für niederes Alkoxy-carbonyl, niederes Alkylsulfonyl oder eine gegebenenfalls amino- oder niederes alkylsubstituierte 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 Bedingung, dass falls Q für Wasserstoff und R² für Carboxy stehen, R¹ von Wasserstoff verschieden ist,) und biologisch geeignete Salze derselben, ein Verfahren zur Herstellung der obigen Verbindungen und diese Verbindungen enthaltendes Futter bzw. Futterzusätze.

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

PATENTANSPRÜCHE

1. Chinoxalin-1,4-dioxy-Derivate der Formel I



und biologisch geeignete Salze davon, worin

Q Wasserstoff oder Methyl ist;

R¹ für Wasserstoff, Cyano, niederes Alkanoyl, Nitro oder Halogen steht;

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

R³ Wasserstoff, ein gegebenenfalls halogen- oder hydroxy-substituiertes C₁₋₈-Alkyl, C₆₋₁₀-Aryl oder C₆₋₁₀-Aryl-[C₁₋₄-Alkyl] bedeutet, in welchen Gruppen der Arylrest gegebenenfalls 1 bis 3 identische oder verschiedene niedere Alkoxy-, niedere Alkyl-, Amino-, Nitro-, Halogen- und/oder Hydroxysubstituenten tragen kann;

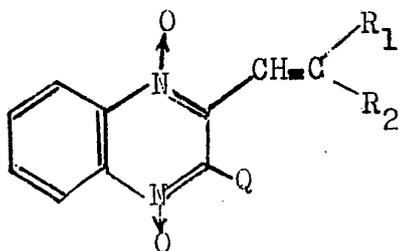
R⁴ Wasserstoff oder eine gegebenenfalls halogen- oder hydroxysubstituierte C₁₋₁₈-Alkylgruppe ist;

R⁵ Wasserstoff, eine gegebenenfalls halogen- oder hydroxy-substituierte 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 bis 3 identische oder verschiedene niedere Alkoxy-, niedere Alkyl-, Amino-, Nitro-, Halogen- und/oder Hydroxysubstituenten tragen kann; oder R⁵ für niederes Alkoxy-carbonyl, niederes Alkylsulfonyl oder eine gegebenenfalls amino- oder niedere alkylsubstituierte C₆₋₁₀ Arylsulfonylgruppe steht; oder eine mono- oder bicyclische Heteroarylsulfonylgruppe bedeutet; oder R⁴ und R⁵ zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine 5- oder 6gliedrige, gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Stickstoffatom enthaltende, gegebenenfalls substituierte heterocyclische Gruppe bilden; mit der Bedingung, dass falls Q für Wasserstoff und R² für Carboxy stehen, R¹ von Wasserstoff verschieden ist.

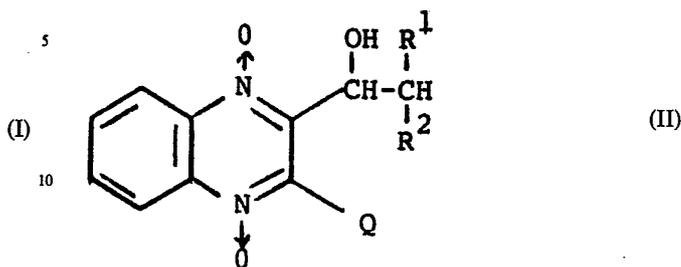
2. Verbindungen nach Anspruch 1, in welchen R¹ Wasserstoff, Acetyl oder Cyano bedeutet; Q für Wasserstoff steht und R² eine Gruppe der allgemeinen Formel -COOR³, -CONR⁴R⁵ oder -CO-NH-NR⁴R⁵ bedeutet, worin R³ Methyl oder Äthyl ist; R⁴ Wasserstoff ist und R⁵ Wasserstoff, Hydroxyäthyl, Dodecyl, Phenyl, p-Ämino-phenyl-sulfonyl oder Methoxycarbonyl bedeutet, oder R⁴ und R⁵ zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine Morpholino-, Piperazino-, Piperidino- oder N-Benzyl-piperazinogruppe bilden.

3. β-(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäureäthylester als Verbindung nach Anspruch 1.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

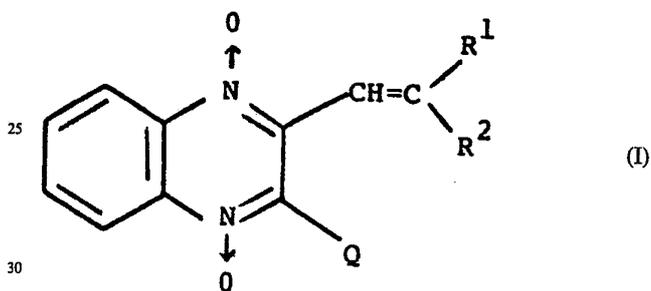


und biologisch geeigneten Salzen davon, worin Q, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II

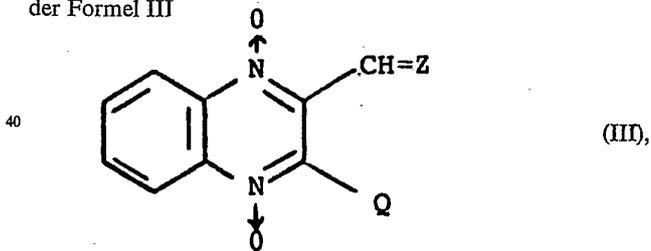


15 dehydratisiert, worin Q, R¹ und R² die obige Bedeutung haben und erwünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der Formel I in ein biologisch geeignetes Salz überführt oder aus einem Salz freisetzt.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



und biologisch geeigneten Salzen davon, worin Q und R¹ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und R² für niederes Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl oder Carboxy steht, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel III

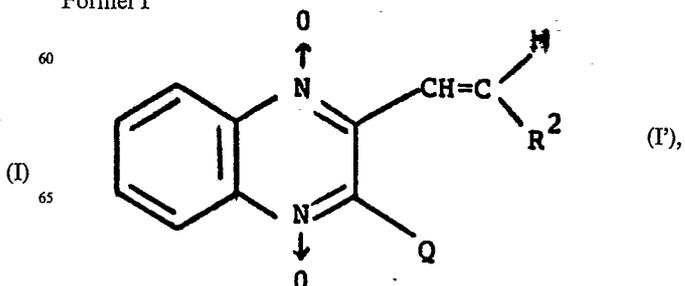


45 worin Z ein Sauerstoffatom oder zwei niedere Alkoxygruppen bedeutet und Q die obige Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel IV

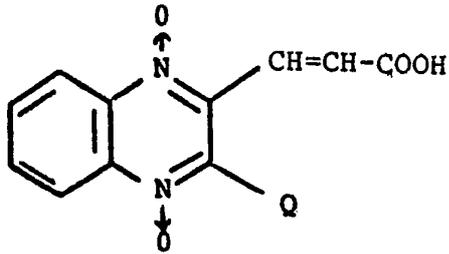


umsetzt, worin R⁶ Carboxy, Cyano, niederes Alkanoyl, Nitro oder Halogen bedeutet und R⁷ niederes Alkoxy, Amino oder Hydroxy ist und erwünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der Formel I in ein biologisch geeignetes Salz überführt oder aus einem Salz freisetzt.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I'



worin R^2 eine Gruppe der Formel $-CO-NR^4R^5$ oder $-CO-NH-NR^4R^5$ bedeutet und Q, R^4 und R^5 die obige Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel V



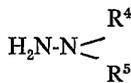
(V), 10

worin Q die obige Bedeutung hat oder ein reaktionsfähiges Derivat davon mit einem Amin der Formel VI



(VI),

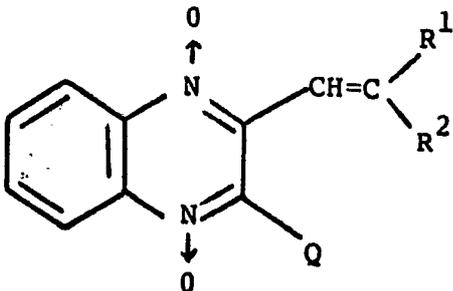
worin R^4 und R^5 die obige Bedeutung haben oder einem Hydrazin der Formel VIA



(VIA),

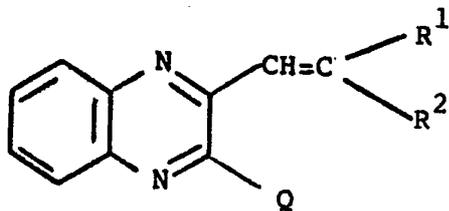
worin R^4 und R^5 die obige Bedeutung haben oder einem Salz davon, umsetzt und erwünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der Formel I in ein biologisch geeignetes Salz überführt oder aus einem Salz freisetzt.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



(I)

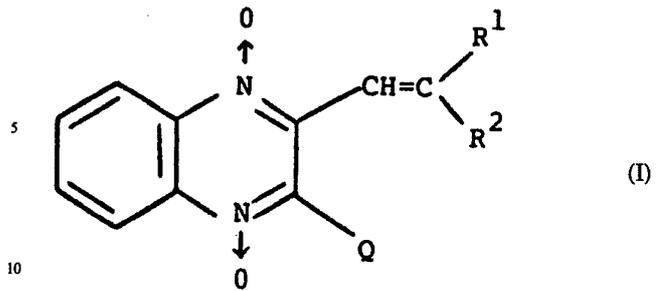
und biologisch geeigneten Salzen davon, worin Q, R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel VII



(VII),

worin Q, R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben, oxydiert und erwünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der Formel I in ein biologisch geeignetes Salz überführt oder aus einem Salz freisetzt.

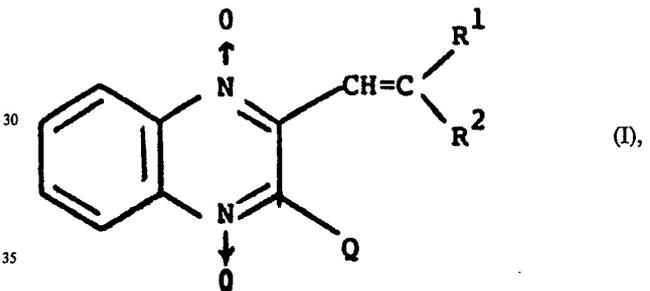
8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



(I)

und biologisch geeigneten Salzen davon, worin Q und R^1 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und R^2 für $-COOR^3$ steht, wobei R^3 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung mit Ausnahme von Wasserstoff hat, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, erhalten nach einem Verfahren gemäss einem der Ansprüche 4 bis 7, worin R^5 niederes Alkyl ist, umestert und erwünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der Formel I in ein biologisch geeignetes Salz überführt oder aus einem Salz freisetzt.

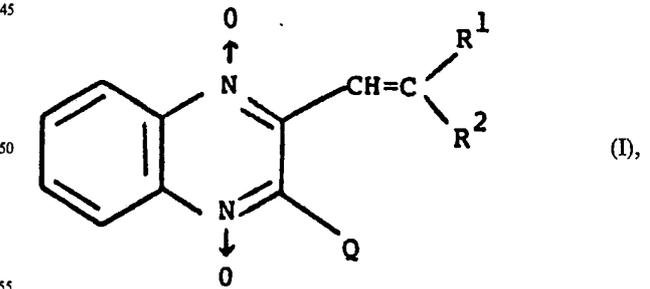
9. Futterkonzentrate, Futterzusätze oder Futter mit antimikrobiellen und/oder gewichtsstärkenden Eigenschaften, dadurch gekennzeichnet, dass diese in einer wirksamen Menge eine Verbindung der Formel I



(I),

worin R^1 , R^2 und Q die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben oder ein biologisch geeignetes Salz davon und geeignete, inerte, feste oder flüssige Träger oder Verdünnungsmittel enthalten.

10. Verfahren zur Herstellung von Futterkonzentraten, Futterzusätzen oder Futter, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivat der Formel I



(I),

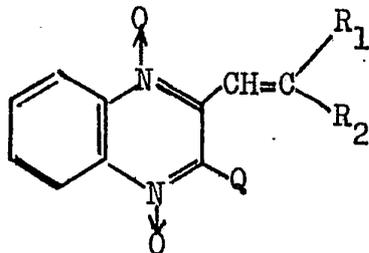
worin R^1 , R^2 und Q die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben oder ein biologisch geeignetes Salz davon, in einer wirksamen Menge mit essbaren, festen oder flüssigen Trägersubstanzen und Hilfsstoffen vermischt.

Die Erfindung betrifft neue Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivate, ein Verfahren zur Herstellung derselben und diese Verbindungen enthaltende Futterzusätze, Futterkonzentrate bzw. Futter.

Es ist bekannt, dass bestimmte Chinoxalin-1,4-dioxyd-

-Derivate antimikrobielle und gewichtszunahmesteigernde Eigenschaften besitzen. In der US Patentschrift Nr. 3 371 090 werden Schiff-Basen des 2-Formyl-chinoxalin-1,4-dioxyds beschrieben. Andere Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivate werden in der belgischen Patentschrift Nr. 764 088 und in der BRD Patentschrift Nr. 1 670 935 offenbart.

Gegenstand der Erfindung sind einerseits neue Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivate der allgemeinen Formel I



und biologisch geeignete Salze davon, worin

- Q Wasserstoff oder Methyl ist;
 R^1 für Wasserstoff, Cyano, niederes Alkanoyl, Nitro oder Halogen steht;
 R^2 Cyano, niederes Alkanoyl oder eine Gruppe der allgemeinen Formel $-COOR^3$, $-CONR^4R^5$ oder $-CO-NH-NR^4R^5$ ist, und
 R^3 Wasserstoff, eine gegebenenfalls halogen- oder hydroxy-substituierte C_{1-18} Alkylgruppe, C_{6-10} Aryl oder C_{6-10} Aryl-[C_{1-4} -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;
 R^4 Wasserstoff oder eine gegebenenfalls halogen- oder hydroxy-substituierte C_{1-18} Alkylgruppe ist;
 R^5 Wasserstoff, eine gegebenenfalls halogen- oder hydroxy-substituierte C_{1-18} Alkylgruppe, niederes Alkenyl, niederes Alkynyl, niederes Cycloalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{6-10} Aryl-[C_{1-4} 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 R^5 für niederes Alkoxy-carbonyl, niederes Alkylsulfonyl oder eine gegebenenfalls amino- oder niederes alky-substituierte C_{6-10} Arylsulfonylgruppe steht, oder eine mono- oder bicyclische Heteroarylsulfonylgruppe bedeutet; oder R^4 und R^5 zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine 5- oder 6gliedrige, gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Stickstoffatom enthaltende, gegebenenfalls substituierte heterocyclische Gruppe bilden;

mit der Bedingung, 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} alky]-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-Tri-methoxy-, 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 Hydroxyalkyl-10 gruppen kann die 2-Hydroxy-äthyl-Gruppe genannt werden. 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 15 (z.B. Cyclopentyl, Cyclohexyl, usw.). Als vorteilhafte Vertreter der «niederen Alkoxy-carbonylgruppen» können die Methoxycarbonyl- und Äthoxycarbonylgruppen genannt werden. Die «niederen Alkylsulfonyl-Gruppen» enthalten die oben definierten Alkylgruppen (z.B. Methylsulfonyl, Äthyl-20 sulfonyl, usw.). Als Beispiele der «gegebenenfalls amino- oder niederalkylsubstituierten Arylsulfonylgruppen» können die p-Amino-phenyl-sulfonyl- und p-Methylphenylsulfonylgruppen erwähnt werden. Der heterocyclische Ring der «Heteroarylsulfonylgruppen» kann eine mono- oder bicy-25 clische, ein oder zwei Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatom(e) enthaltende, gegebenenfalls substituierte hetero-aromatische Gruppe sein (z.B. Pyridyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Furyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Chinolyl, Isochinolyl usw.). Der obige hetero-30 cyclische Ring kann z.B. durch niedere Alkylgruppe(n) (z.B. Methyl oder Äthyl usw.), Halogenatom(e) (z.B. Chlor oder Brom), Hydroxygruppe(n), niedere Alkylgruppe(n) (z.B. Methoxy oder Athoxy, usw.), Nitro- und/oder Amino-35 gruppe(n) substituiert sein, R^4 und R^5 können weiterhin mit dem benachbarten Stickstoffatom eine 5- oder 6gliedrige, gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Stickstoffatom enthaltende, gegebenenfalls substituierte heterocyclische Gruppe bilden (z.B. Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino oder substituiertes Piperazino, wie N-Methyl-, 40 N-Äthyl-, N-Phenyl- oder N-Benzyl-piperazino 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 Tri-äthylamin, Dimethylamin, Dimethylamin, Äthanolamin 50 usw.) gebildeten Salze von besonderer Wichtigkeit.

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

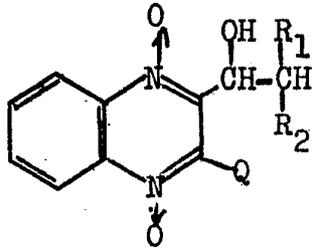
Weitere vorteilhafte Vertreter der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind die folgenden Derivate:
 β -(2-Chinoxalinyl-1,4-dioxyd)-acrylsäure-methylester;
 α -Cyano- β -(2-Chinoxalinyl-1,4-dioxyd)-acrylsäure-methylester;
 α -Acetyl- β -(2-Chinoxalinyl-1,4-dioxyd)-acrylsäure-methylester;
 α -Cyano- β -(2-Chinoxalinyl-1,4-dioxyd)-acrylsäure-2-pyridyl-60 -amid;
 β -(2-Chinoxalinyl-1,4-dioxyd)-acrylsäure-dodecylamid;
 β -(2-Chinoxalinyl-1,4-dioxyd)-acrylsäure-anilid;
 β -(2-Chinoxalinyl-1,4-dioxyd)-acrylsäure-morpholid;
 β -(2-Chinoxalinyl-1,4-dioxyd)-acrylsäure-N-benzyl-piperazid;
 β -(2-Chinoxalinyl-1,4-dioxyd)-acrylsäure-(p-amino-benzol-sulfonsäure)-amid;

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

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

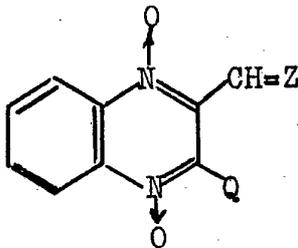
Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von neuen 1,4-Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivaten der allgemeinen Formel I (worin Q, R¹ und R² die obige Bedeutung haben) und Salzen davon, indem man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

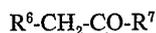


dehydratisiert, worin Q, R¹ und R² die obige Bedeutung haben; oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R² niederes Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl oder Carboxy bedeutet und R¹ und Q die obige Bedeutung haben, eine Verbindung der allgemeinen Formel III

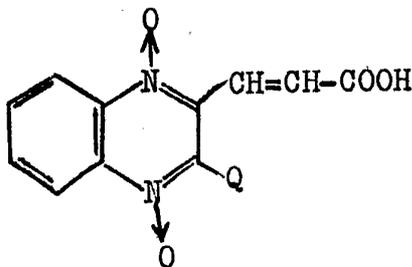


worin Z ein Sauerstoffatom oder zwei niedere Alkoxygruppen bedeutet und Q die obige Bedeutung hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV umsetzt



worin R⁶ Carboxy, Cyano, niederes Alkanoyl, Nitro oder Halogen bedeutet und R⁷ niederes Alkoxy, Amino oder Hydroxy ist; oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹ Wasserstoff und R² eine Gruppe der allgemeinen Formel -CO-NR⁴R⁵ oder -CO-NH-NR⁴R⁵ bedeutet und Q, R⁴ und R⁵ 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

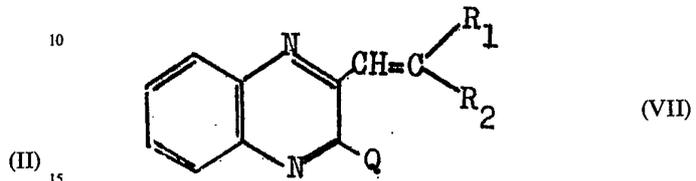


worin R⁴ und R⁵ die obige Bedeutung haben oder einem Hydrazin der allgemeinen Formel VIA



5 worin R⁴ und R⁵ die obige Bedeutung haben, oder einem Salz davon umsetzt; oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII



worin Q, R¹ und R² die obige Bedeutung haben, oxydiert; und erwünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R² eine Gruppe der allgemeinen Formel -COOR³ bedeutet und R³ niederes Alkyl ist, umestert; oder erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R² eine Carboxygruppe bedeutet, verestert; oder erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R² eine Gruppe der allgemeinen Formel -COOR³ bedeutet und R³ die obige Bedeutung hat, mit der Ausnahme des Wasserstoffatoms, verseift; und erwünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein biologisch geeignetes Salz überführt oder aus einem Salz freisetzt.

30 Nach der Methode a) des erfindungsgemässen Verfahrens wird eine Verbindung der allgemeinen Formel II dehydratisiert. Die Reaktion wird in an sich bekannter Weise durchgeführt. Die Dehydratisierung kann vorteilhaft in basischem oder saurem Medium durchgeführt werden. 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 Methode b) des erfindungsgemässen Verfahrens wird eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher R² für niederes Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, oder Carboxy steht und Q und R¹ die obige Bedeutung haben, durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel III und 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 anorganische Basen (wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxide, Alkalimetall- oder Erdalkalimetallcarbonate oder Alkali- oder Erdalkalimetallbicarbonate, vorteilhaft Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid) eingesetzt werden. 1 Mol Verbindung der allgemeinen Formel III kann mit 1-8 Molen, vorteilhaft mit 1-1,1 Molen 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.), nitririerte Kohlenwasserstoffe (wie Nitromethan, Nitrobenzol), niedere Alkylnitrile (wie Acetonitril), heteroaromatische Verbindungen (wie Pyridin, Chinolin, usw.) aliphatische Alkanole (wie Iso-

propanol, 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-Säure Verbindungen eingesetzt werden, wie niedere Malonsäurehalbester, Malonsäurehalbamid, niedere Malonsäurealkylester, Cyanessigsäure, niedere Alkylester der Cyanessigsäure, Cyanacetamid, usw.

Nach der Methode c) des erfindungsgemässen Verfahrens werden Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welchen R¹ für Wasserstoff und R² für eine Gruppe der allgemeinen Formel -CONR⁴R⁵ oder -CONHNR⁴R⁵ steht und R⁴, R⁵ und Q die obige Bedeutung haben, so hergestellt, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel V oder ein reaktionsfähiges Derivat davon mit einem Amin der allgemeinen Formel VI, einem Hydrazin der allgemeinen Formel VIA 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 R³ für C₁₋₁₀ Alkyl oder C₆₋₁₀ Aryl stehen) gebildetes gemischtes Anhydrid eingesetzt werden. Die Umsetzung kann vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel und in Gegenwart eines Säurebindemittels durchgeführt werden.

Zu diesem Zweck können die in Zusammenhang mit der Verfahrensvariante b) aufgezählten Lösungsmittel bzw. Säurebindemittel dienen. Die Umsetzung wird im allgemeinen bei einer Temperatur zwischen 0°C und Raumtemperatur durchgeführt. Man verfährt vorteilhaft, indem 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 VIA oder dessen Salz bei etwa Raumtemperatur zur Reaktion bringt.

Als Salze der Amine der allgemeinen Formel VI oder der Hydrazine der allgemeinen Formel VIA 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 Dehydratisierungsmittels (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 Anwendung 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. Man kann z.B. so verfahren, dass man den als Ausgangsstoff eingesetzten Ester mit einem Überschuss des umesternden Al-

kanols in Gegenwart einer Base (z.B. Alkalimetallhydroxide) oder einer Säure (z.B. Salzsäure) umsetzt.

Die Carbonsäuren der allgemeinen Formel I (R² steht für -COOR³ und R³ für Wasserstoff) können in an sich bekannter Weise verestert werden. Die Carbonsäure wird in Gegenwart eines sauren Katalysators (z.B. Salzsäure, p-Toluolsulfonsäure) mit dem entsprechenden Alkanol umgesetzt. Die Esterifizierung kann unter Anwendung von Alkylhalogeniden und Diazoalkanen ebenfalls durchgeführt werden.

Die Ester der allgemeinen Formel I (in welchen R² für eine Gruppe der allgemeinen Formel -COOR³ steht und R³ die obige Bedeutung hat mit der Ausnahme des Wasserstoffatoms) können durch in an sich bekannter Weise durchgeführte Verseifung in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel I überführt werden (R² steht für -COOR³ und R³ ist Wasserstoff). Der Ester kann mit einer Base (z.B. Alkalimetallhydroxide, Alkalimetallcarbonate, Alkalimetallbicarbonate, Alkalimetallalkoholate) 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 R² für Carboxy steht, können in biologisch geeignete Salze überführt bzw. aus ihren Salzen freigesetzt werden. Die Salzbildung 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. DOS Nr. 2 354 252] beschriebenen Methoden hergestellt werden. Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel III sind bekannte Verbindungen [britische Patentschrift Nr. 1 308 370].

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formeln IV, VI und VIA sind bekannte Handelsprodukte. Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel VII können nach in der Fachliteratur [J. Chem. Soc. 1956, 2052; bzw. niederländische Patentanmeldung Nr. 7 401 966] beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Die erfindungsgemässen 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 für die Prophylaxe und Behandlung von verschiedenen bakteriellen Infektionen — entweder lokal oder systemisch — 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 γ/ml.

Die gewichtszunahmesteigernde Wirksamkeit der erfindungsgemässen neuen Verbindungen wird durch den nachstehenden Test nachgewiesen. Als Versuchstiere werden Schweine verwendet. Für jede Dosis werden aus je 6 Tieren bestehende Gruppen eingesetzt, und jeder Versuch mit je 6 Schweinen wurde dreimal wiederholt. Das zur Fütterung der Schweinegruppen verwendete Futter enthielt 50 mg/kg Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivat der allgemeinen Formel I. Die Mästung der Tiere erfolgt unter identischen Umständen, und sämtliche Tiergruppen verzehrten ansonsten dieselbe Menge des Futters identischer Zusammensetzung. Die Kontroll-

gruppe 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 werden in der Tabelle I zusammengefasst:

TABELLE I

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

Es ist aus den obigen Versuchsergebnissen 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 Futtermittelverwertung hinweist.

Ein wesentlicher Vorteil der erfindungsgemässen neuen Verbindungen besteht darin, dass sie sich aus dem tierischen Organismus viel leichter entleeren, d.h. den Organismus binnen viel kürzerer Zeit verlassen als die bekannten Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivate. Das bedeutet, dass die Wartungsdauer der erfindungsgemässen neuen Verbindungen wesentlich kürzer ist als dieselbe der bekannten Chinoxalin-1,4-dioxyd-Derivate, was bei der Tierzucht von grosser Wichtigkeit ist.

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

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Präparate zur Anwendung in der Tierzucht, welche in einer wirksamen Menge eine Verbindung der allgemeinen Formel I (worin Q, R¹ und R² die obige Bedeutung haben) oder ein biologisch geeignetes Salz davon und inerte, feste oder flüssige Träger oder Verdünnungsmittel enthalten.

Die erfindungsgemässen Präparate können in Form von in der Tiermedizin üblichen Präparaten vorliegen, z.B. als Tabletten, Dragées, Bolus usw.

Diese Präparate können die üblichen inerten Träger oder Verdünnungsmittel enthalten und nach an sich bekannten Methoden der pharmazeutischen Industrie hergestellt werden.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere Futterkonzentrate, Futterzusätze und Futter, welche in einer wirksamen Menge eine Verbindung der allgemeinen Formel I (worin Q, R¹ und R² die obige Bedeutung haben) oder ein biologisch geeignetes Salz davon und in der Futterkonzentrat- bzw. Futterbereitung übliche essbare, feste oder flüssige Trägersubstanzen und Hilfsstoffe enthalten.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der obigen Präparate, insbesondere Futterkonzentrate, Futterzusätze und Futtermittel, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel I (worin Q, R¹ und R² die obige Bedeutung haben) oder ein biologisch geeignetes Salz davon mit den in der Futterkonzentrat- und Futter-

bereitung üblichen, essbaren, festen oder flüssigen Trägersubstanzen und Hilfsstoffen vermischt.

Als Trägersubstanz ist jede Substanz pflanzlichen oder tierischen Ursprungs geeignet, die zur Fütterung dient. Als Trägersubstanz werden zweckmässig Weizengriess, Reiskleie, Weizenkleie, Sojamehl, Maiskeimlingsmehl, Knochenmehl, Luzernenmehl, Sojagriess, Fleischmehl, Fischmehl, Maismehl oder ihre Gemische verwendet. Eine besonders vorteilhafte Trägersubstanz ist ein faserfreies Grünpflanzenfutterkonzentrat mit gesteigertem Eiweissgehalt, z.B. VEPEX®.

Als Hilfsstoffe können z.B. Siliciumdioxid, Benetzungsmittel, Antioxydant, Stärke, Dicalciumphosphat, Calciumcarbonat, Sorbinsäure usw. verwendet werden. Das Benetzungsmittel kann z.B. irgendein nicht-toxisches Öl, vorteilhaft Soja-, Mais- oder Mineralöl sein. Als vorteilhaftes Benetzungsmittel haben sich die verschiedenen Alkylenglykole erwiesen.

Als Stärke wird Mais-, Weizen- oder Kartoffelstärke angewandt.

Nach einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung kann ein Futterkonzentrat z.B. durch Vermischen 0,01-95 Gew.-% Wirkstoff der allgemeinen Formel I, 0,01-40 Gew.-% Calciumdihydrogenphosphat, 0,01-23 Gew.-% Calciumcarbonat, 0,01-12 Gew.-% Knochenmehl und/oder Luzernenmehl, 2-98 Gew.-% Trägersubstanz(en), 0,2-1,6 Gew.-% Siliciumdioxid, 0,1-0,4 Gew.-% Antioxydant und 1-8 Gew.-% Benetzungsmittel hergestellt werden. Gewünschtenfalls kann das Konzentrat auch 10-25 Gew.-% Stärke und in einer Menge von höchstens 3% verschiedene Vitamine enthalten.

Das Futterkonzentrat kann nach seiner Verdünnung zum Füttern der Tiere verwendet werden; mit dem Futter können dagegen die Tiere unmittelbar gefüttert werden.

Das erfindungsgemässe Futter kann zur Fütterung von verschiedenen Nutztieren — wie Schwein, Schaf, Rind, Geflügel, insbesondere Schwein — verwendet werden.

Der Wirkstoffgehalt der erfindungsgemässen Präparate kann innerhalb von breiten Grenzen variieren. Die Futterkonzentrate können im allgemeinen etwa 5-80 Gew.-%, vorteilhaft etwa 10-80 Gew.-%, insbesondere 20-50 Gew.-% Wirkstoff der allgemeinen Formel I enthalten. Der Wirkstoffgehalt des gebrauchsfähigen verdünnten Futters kann etwa 1-100 ppm, insbesondere 10-50 ppm betragen.

Weitere Einzelheiten der vorliegenden 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 filtriert, mit Wasser und Aceton gewaschen. Es werden 19,5 g des β -(2-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-acrylsäure-äthylesters erhalten. Ausbeute 75%, F.: 190-191°C.

Beispiel 2

Ein Gemisch von 13 g (0,05 Mol) β -(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 filtriert. Es werden 8,9 g des β -(2-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-acrylsäure-methylesters 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 Natriumhydroxid-Lösung wird bei 60°C 2 Stunden lang erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird auf 5°C gekühlt und das ausgeschiedene Produkt filtriert. Es werden 22,1 g des α -Cyano- β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäuremethylesters 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. Der α -Cyano- β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäureäthylester wird mit einer Ausbeute von 85,5% erhalten. F.: 160-161°C.

Beispiel 5

Ein Gemisch von 11,6 g (0,05 Mol) β -(2-Chinoxaliny-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 und das Reaktionsgemisch lässt man sich auf Raumtemperatur erwärmen. Das Gemisch wird auf 5°C gekühlt, das ausgeschiedene Produkt filtriert und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Es werden 16,2 g des β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-dodecylamids erhalten. Ausbeute 81%. F.: 197-198°C.

Beispiel 6

Man verfährt wie im Beispiel 5 mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure, Chlorameisensäureäthylester und 1,1-Dimethyl-propyn-2-yl-amin verwendet. Das β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-(1,1-dimethyl-propyn-2-yl)-amid wird 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-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure, Chlorameisensäurebutylester und Anilin verwendet. Das β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-anilid wird 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. Das β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-N-benzyl-piperazid wird 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. Das β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-morpholid wird 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-Tri-methoxy-anilin verwendet. Das β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-

-acrylsäure-3,4,5-trimethoxy-anilid wird mit einer Ausbeute von 97% erhalten. F.: 225°C.

Beispiel 11

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

Beispiel 12

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

Beispiel 13

Man verfährt wie im Beispiel 9 mit dem Unterschied, dass man anstatt Morpholin das Piperidin verwendet. Das β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-piperidin wird mit einer Ausbeute von 97% erhalten. F.: 201-202°C.

Beispiel 14

Man verfährt wie im Beispiel 5 mit dem Unterschied, dass man anstatt Dodecylamin das Methylcarbonat verwendet. Das β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-2-methoxy-carbonyl-hydrazid wird mit einer Ausbeute von 76% erhalten. F.: 234-235°C.

Beispiel 15

Man verfährt wie im Beispiel 5 mit dem Unterschied, dass man anstatt Dodecylamin das p-Amino-benzolsulfonamid verwendet. Das β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-(p-amino-benzolsulfonsäure)-amid wird 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 des α -Acetyl- β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäure-methylesters erhalten. Ausbeute 75%. F.: 159-160°C.

Beispiel 17

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

Beispiel 18

5,9 g (0,02 Mol) 2-(α -Hydroxy-2-chinoxaliny-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 der β -(2-Chinoxaliny-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-chinoxaliny-1,4-dioxyd)-propionsäure-methylester verwendet. Das α -Cyano- β -(2-Chinoxaliny-1,4-dioxyd)-acrylsäuremethylester wird 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-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-propionsäure-dodecylamid verwendet. Das β -(2-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-acrylsäure-dodecylamid wird 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-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-propionsäure-N-benzyl-piperazid verwendet. Das β -(2-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-acrylsäure-N-benzyl-piperazid wird 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-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-propionsäure-2'-methoxycarbonyl-hydrazid verwendet. Das β -(2-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-acrylsäure-2'-methoxycarbonyl-hydrazid wird 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-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-propionsäure-(p-amino-benzolsulfonsäure)-amid verwendet. Das β -(2-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-acrylsäure-(p-amino-benzolsulfonsäure)-amid wird mit einer Ausbeute von 89% erhalten. F.: 278-279°C (Zersetzung).

Beispiel 24

Ein Konzentrat «A» wird folgendermassen hergestellt: 37 kg Weizenkleie werden mit 30 kg des nach Beispiel 15 hergestellten Produktes vermischt. Auf die Mischung werden 3 kg Propylenglykol zerstäubt. Nach Zugabe von 2 kg Sorbinsäure, 0,5 kg Natriumchlorid und 2 kg Fischmehl wird das Gemisch 5 Minuten lang gerührt.

In einen anderen Apparat werden 120 kg Luzernenmehl und 210 kg Grünpflanzenfutterkonzentrat (Vepex®) eingewogen. Auf die Mischung werden 6 kg Propylenglykol gestäubt. Nach Zugabe von 37 kg des Konzentrates «A» werden 5,5 kg Propylenglykol unter Umrühren zerstäubt und schliesslich 85 kg Stärke zugefügt.

Beispiel 25

Man verfährt wie im Beispiel 24, mit dem Unterschied, dass man anstatt Stärke das Clinoptilolyt verwendet.

Beispiel 26

350 kg vorgemahlene Sojamehl werden in den Mixer eingewogen, unter Rühren werden 2,7 kg Sojaöl zugefügt, und das Rühren wird so lange fortgesetzt, bis das Mahlgut von Öl überzogen ist. Danach werden 8,2 kg β -(2-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-acrylsäureäthylester zugefügt, und das Rühren wird bis zur Beendigung der Homogenisierung fortgesetzt. Schliesslich wird das Gemisch nach der Zugabe von 8,2 kg Sojaöl homogenisiert.

Beispiel 27

Zu 90 kg Maismehl werden unter Rühren 1,2 kg β -(2-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-acrylsäuremethylester zugefügt, und inzwischen werden fortlaufend 6,2 kg Propylenglykol in das System zerstäubt. Nachher werden 3,2 kg Dicalciumphosphat dem Gemisch zugefügt, und es wird homogenisiert.

Beispiel 28

20 kg Luzernenmehl, 30 kg VEPEX® werden andert-
10 halb Minuten lang gerührt, sodann wird das Einstäuben von 2 kg Maisöl mit gleichmässiger Geschwindigkeit derart be-
gonnen, dass die Dosierung während der ganzen Zeit der
Zugabe der nachstehenden weiteren Komponenten andauern
15 soll: 5 kg α -Cyano- β -(2-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-acrylsäure-
methylester, 20 kg Maisstärke, 5 kg des obigen Wirkstoffes,
0,7 kg Siliciumdioxid, 1,3 kg Ascorbinsäure, 17 kg Mais-
stärke und 5 kg des obigen Wirkstoffes. Nachher wird das
Gemisch weitere 5 Minuten lang gerührt.

Beispiel 29

Man geht auf die im Beispiel 26 beschriebene Weise vor
mit dem Unterschied, dass man als Benetzungsmittel Buty-
25 lenglykol statt Sojaöl verwendet.

Beispiel 30

A) 35 kg Kartoffelstärke werden mit 29 kg α -Acetyl- β -
30 -(2-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-acrylsäuremethylester vermischt.
In das Gemisch werden 0,5 kg Mineralöl gestäubt, sodann
werden 2 kg Sorbinsäure, 3,8 kg Siliciumdioxid und 0,9 kg
Calciumpropionat zugefügt, und das Gemisch wird weitere
2 Minuten lang gerührt.

B) 42 kg Fischmehl und 220 kg Roggenkleie werden
35 vermischt, 6,3 kg Mineralöl werden darauf gestäubt, sodann
werden unter Rühren 38 kg des nach Punkt A) bereiteten
Gemisches, 105 kg Maismehl, 37 kg des nach Punkt A) be-
reiteten Gemisches und 90 kg Maismehl zugefügt, schliess-
40 lich werden 6 kg Mineralöl eingestäubt.

Beispiel 31

80 kg Weizenkleie, 9 kg β -(2-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-
45 -acrylsäure-(2-methoxycarbonyl)-hydrazid, 2,3 kg Calcium-
carbonat, 0,1 kg α -Tocopherol und 0,3 kg Calciumpropionat
werden mit 3 kg Propylenglykol homogenisiert.

Beispiel 32

50 100 kg Sojamehl, 5,5 kg β -(2-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-
-acrylsäure-morpholid und 2,3 kg Butylenglykol werden
homogenisiert.

Beispiel 33

55 90 kg Sojamehl, 11 kg β -(2-Chinoxalinyll-1,4-dioxyd)-
-acrylsäure-äthylester, 0,9 g Siliciumdioxid, 3,2 kg Sojaöl
und 0,2 kg Calciumpropionat werden homogenisiert.