

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

232703
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 19 11 75
(21) (PV 7830-75)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 21 11 74
(EE-2278) Maďarská lidová republika
(40) Zveřejněno 17 07 84
(45) Vydáno 15 01 87

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 241/52

(72) Autor vynálezu BENKÓ PÁL dr., SIMONEK ILDIKÓ, PALLOS LÁSZLÓ dr.,
KOVÁCS JENŐ dr., MAGYAR KÁROLY dr., BUDAPEŠŤ (MLR)

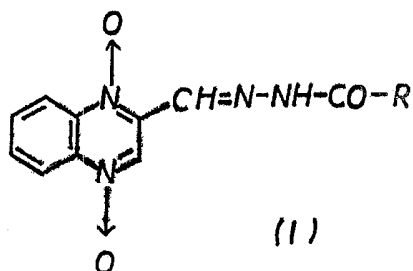
(73) Majitel patentu EGYT GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR, BUDAPEŠŤ (MLR)

(54) Způsob výroby nových derivátů chinoxalin-1,4-dioxidu

1

2

Způsob výroby nových derivátů chinoxalin-1,4-dioxidu obecného vzorce I

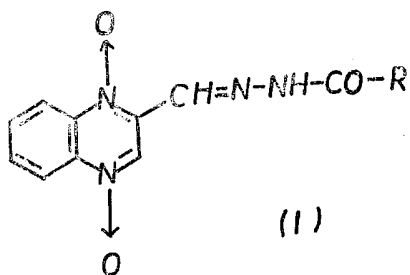


ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 11 až 17 atomy uhlíku, fenylovou skupinu substituovanou hydroxyskupinou, aminoskupinou, nitroskupinou, methoxyskupinou nebo atomem halogenu, naftylovou skupinu substituovanou hydroxyskupinou, naftylmethylskupinu, fenylethylskupinu, pyridylovou, piperidylovou, nitrofurylovou skupinu nebo α,α -difenyl- α -hydroxymethylovou skupinu, spočívá v tom, že se příslušný aldehydový derivát chinoxalin-1,4-dioxidu nechá reagovat s odpovídajícím hydrazidem kyseliny.

Sloučeniny mají baktericidní účinnost a způsobují též zvýšení přírůstků hmotnosti jatečných zvířat, zejména vepřů.

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů chinoxalin-1,4-dioxidu obecného vzorce I



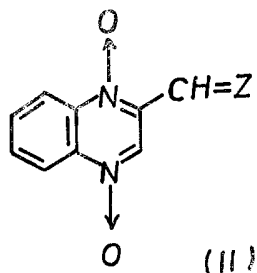
ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 11 až 17 atomy uhlíku, fenylovou skupinu substituovanou hydroxyskupinou, aminoskupinou, nitroskupinou, methoxyskupinou nebo atomem halogenu, naftyllovou skupinu substituovanou hydroxyskupinou, naftylmethylskupinu, fenylethylskupinu, pyridylovou, piperidylovou, nitrofurylovou skupinu nebo α, α -difenyl- α -hydroxymethylovou skupinu.

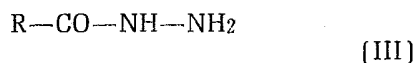
Nové sloučeniny obecného vzorce I mají baktericidní účinnost a účinek způsobující přírůstky hmotnosti jatečných zvířat.

Z britských patentových spisů č. 1 058 047 a 1 202 170 a z amerického patent. spisu čís. 3 433 871 je známo, že se 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidhydrazonu mohou připravovat reakcí 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu nebo jeho dialkylacetalů s hydrazidy alkanokarboxylových kyselin s 1 až 7 atomy uhlíku nebo s hydrazidy kyseliny benzoové, v methanolu. Tyto sloučeniny mají baktericidní účinnost a rovněž účinek způsobující přírůstky hmotnosti jatečných zvířat.

Podstata výroby nových sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I způsobem podle tohoto vynálezu spočívá v tom, že se aldehyd obecného vzorce II



ve kterém Z znamená atom kyslíku nebo skupinu (O-alkyl)₂, nechá reagovat s hydrazidem kyseliny obecného vzorce III



v němž R má shora uvedený význam.

Reakce se s výhodou provádí ve vodném prostředí v přítomnosti kyseliny.

Výchozí sloučeniny, to je 2-formylchinoxalin-1,4-dioxid obecného vzorce II a jeho

diacetaly, stejně jako hydrazidy karboxylových kyselin obecného vzorce III, se mohou připravovat o sobě známými metodami. Pro sloučeniny obecného vzorce II viz například Ber. 84, 4771 (1951); Ž. Obšč. Chim, 25, 161 (1955); belgický patentový spis čís. 669 353 a britský patentový spis čís. 1 058 047. Pro sloučeniny obecného vzorce III viz J. Zábiczky: The Chemistry of Amides, kapitola 10, str. 515, Interscience Publ., 1970.

Při výhodném provádění způsobu podle tohoto vynálezu se postupuje tak, že se nechá reagovat 2-formylchinoxalin-1,4-dioxid obecného vzorce II s hydrazidem karboxylové kyseliny obecného vzorce III, použitým v malém přebytku, ve vodě v přítomnosti kyseliny.

Podle jiné výhodné formy provedení se reakce 2-formylchinoxalin-1,4-dioxiddiacetalu obecného vzorce II s hydrazidem karboxylové kyseliny obecného vzorce III provádí v kyselém reakčním prostředí krátkým varem. Kyselá reakce prostředí se zajistí přidáním kyseliny. Jako kyseliny se s výhodou používá minerální kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, sírová nebo fosforečná. Použitelná je však pro tyto účely též kyselina p-toluensulfonová.

Jako reakčního prostředí lze používat jakéhokoliv rozpouštědla, které nereaguje s reakčními složkami nebo s produktem a je mísitelné také s kyselinou, které se používá jako katalyzátoru. Je výhodné pracovat ve vodě jakožto reakčním prostředím.

Další výhodná forma provádění způsobu podle tohoto vynálezu, která je použitelná hlavně při kontinuální výrobě ve velkoproduce k získávání nových sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, spočívá v tom, že hydrazid karboxylové kyseliny používaný při reakci se nechá reagovat po jeho vyrobení, aniž by se izoloval, tj. v reakční směsi, v které se vyrobí, s formylchinoxalin-1,4-dioxidem nebo s jeho acetalem. Tím se dosahuje výhod, jako je například úspora práce a aparatur, kterých při přerušovaném postupu pracovním nelze dosáhnout.

Nové sloučeniny obecného vzorce I mají výborné baktericidní účinky při nízké jejich toxicitě. Tyto účinky byly zkoumány na různých kmenech bakterií. Nejnižší koncentrace MIC udávaná v mg/ml, která inhibuje množení testovaných bakterií, se určovala in vitro. Při testu bylo použito následujících kmenů bakterií:

1. Pseudomonas pyocyanea 14K
2. Proteus vulgaris A. H.
3. Bacillus subtilis ATCC 6633
4. Salmonella typhi murium
5. Shigella Sonnei
6. Staphylococcus aureus Duncan
7. Staphylococcus aureus 209P
8. Escherichia coli 0111.

Baktericidní účinek nových sloučenin vyráběných způsobem podle tohoto vynálezu

byl srovnán s účinkem známých derivátů chinoxalin-1,4-dioxidu. Hodnoty MIC in vitro, jakož i hodnoty LD₅₀ měřeny na myších při

perorálním podáváním, jsou shrnuty v následující tabulce:

TABULKA

Sloučenina (význam R v obecném vzorci I)	LD ₅₀ mg/kg (myši, p. o.)	Nejnižší koncentrace inhibující množení testovaných bakterií (MIC) mg/ml							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Srovnávané sloučeniny									
Methoxy (Carbadox)	4 000	100	25	5	50	10	75	100	25
Hexyl	4 000	100	100	100	100	100	75	100	100
Fenyl	4 000	100	100	100	100	100	100	100	100
Nonyl	14 000	50	50	50	50	50	50	50	50
Dodecyl	12 000	75	75	75	50	50	50	75	50
Furyl	12 000	100	25	25	25	25	50	50	25
3,4,5-trimethoxyfenyl	14 000	50	25	25	25	25	25	50	50
5-nitrofuryl	14 000	25	25	25	25	25	50	50	25
o-hydroxyfenyl	14 000	25	25	25	50	50	75	75	25
p-methoxyfenyl	10 000	1,9	1,9	1,9	1,9	3,9	3,9	3,9	0,9
4-pyridyl	12 000	25	10	10	10	5	5	5	10
1-naftyl-methyl	13 000	10	5	25	25	10	5	10	10

Z údajů uvedených v tabulce jednoznačně vyplývá, že nové sloučeniny obecného vzorce I jsou účinnější a podstatně méně toxické než známé sloučeniny obdobné struktury.

Sloučeniny obecného vzorce I mají kromě baktericidního účinku ještě účinek zvyšovat přírůstky hmotnosti u zvířat, především u prasat, takže se jejich použitím zvyšuje využití krmiv.

Nové sloučeniny obecného vzorce I lze upravovat buď samotné, nebo ve spojení s jinými farmaceutickými nebo synergickými sloučeninami, s nosiči, zředovadly a/nebo pomocnými látkami obvyklými ve farmaceutickém průmyslu, na farmaceutické preparáty.

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn na podkladě následujících příkladů.

Příklad 1

2-(1'-naftylacetyl)hydrazonoformylchinoxalin-1,4-dioxid

9,5 g (0,05 molu) 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu se rozpustí ve 100 ml vody obsahující 0,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a k roztoku se potom přidá 10,0 g (0,05) molu hydrazidu kyseliny 1-naftylctové. Po tříhodinovém míchání při teplotě místnosti se suspenze filtruje a sraženina se promyje vodou a ethanolem. Tímto způsobem se získá 16,2 g (87 %) sloučeniny uvedené v nadpise, o bodu tání 246 až 247° Celsia.

Příklad 2

2-(p-hydroxybenzoyl)hydrazonoformylchinoxalin-1,4-dioxid

75 ml vodné suspenze obsahující 11,8 g

(0,05 molu) 2-formylchinoxalin-1,4-dioxid-dimethylacetalu a 4 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se vaří asi 10 minut, potom se přidá 25 ml horké vodné suspenze 7,75 g (0,051 molu) hydrazidu p-hydroxybenzoové kyseliny. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu místnosti a potom se míchá při této teplotě 3 hodiny. Oddělené krystaly se odfiltrují a promyjí vodou a ethanolem. Tímto způsobem se získá 14,95 g (92,4 %) sloučeniny uvedené v nadpise, o teplotě tání 308 °C.

Příklad 3

2-(laurinoyl)hydrazonoformylchinoxalin-1,4-dioxid

75 ml vodné suspenze 11,8 g (0,05 molu) 2-formylchinoxalin-1,4-dioxid-dimethylacetalu a 5 ml koncentrované kyseliny forforečné se vaří asi 10 minut a potom se přidá 50 ml horké vodné suspenze 10,2 g (0,05 molu) hydrazidu laurové kyseliny. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu místnosti a potom se míchá při této teplotě 3 hodiny. Oddělené krystaly se odfiltrují a promyjí vodou a ethanolem. Tímto způsobem se dostane 16,4 g (84,9 %) produktu uvedeného v nadpise, o teplotě tání 233 °C.

Příklad 4

2-(p-aminobenzoyl)hydrazonoformylchinoxalin-1,4-dioxid

9,5 g (0,05 molu) 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu se rozpustí ve 100 ml vody, která obsahuje 0,5 kyseliny p-toluensulfonové a k roztoku se potom přidá 7,55 g (0,05 molu) hydrazinu kyseliny p-tminobenzoové v 50 ml methanolu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny a potom se přefiltru-

je. Odfiltrovaná sraženina se promyje vodou a ethanolem. Tímto způsobem se získá 13,1 gramu (81,2 %) sloučeniny uvedené v nadpise, o teplotě tání 292 °C.

Příklad 5

2-(nikotinoyl)hydrazonoformyl-chinoxalin-1,4-dioxiid

7,55 g (0,05 molu) ethylesteru kyseliny nikotinové se rozpustí v 60 ml ethanolu a k získanému roztoku se potom přikape 2,6 gramu (0,05 molu) 96 % hydrazinhydrátu. Reakční směs se vaří 2 hodiny a potom se k ní přikape horký roztok 9,5 g (0,05 molu) 2-formylchinoxalin-1,4-dioxiidu a 1 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové ve 140 mililitrech methanolu. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu místnosti, potom se míchá 2 hodiny při této teplotě. Oddělené krystaly se odfiltrují a promyjí methanolem. Tímto způsobem se získá 13,2 g (84,5 %) produktu uvedeného v nadpise, o teplotě tání 279 °C.

Příklad 6

2-(isonikotinoyl)hydrazonoformylchinoxalin-1,4-dioxiid

Když se nechá reagovat způsobem popsaným v příkladu 2 11,8 g (0,05 molu) 2-formylchinoxalin-1,4-dioxiid-dimethylacetalu a 6,85 g (0,05 molu) hydrazidu kyseliny isonikotinové, získá se 14,4 g (93,2 %) sloučeniny uvedené v nadpise, o teplotě tání 268° Celsia.

Příklad 7

2-(p-chlorbenzoyl)hydrazonoformylchinoxalin-1,4-dioxiid

16,1 g (95 %) látky uvedené v nadpise, o teplotě tání 274 °C, se získá, když se nechá reagovat 11,8 g (0,05 molu) 2-formylchinoxalin-1,4-dioxiid-dimethylacetalu a 8,5 g (0,05 molu) hydrazidu kyseliny p-chlorbenzoové způsobem popsaným v příkladě 1.

Příklad 8

2-(3'-nitrobenzoyl)hydrazonoformylchinoxalin-1,4-dioxiid

16,15 g (91,6 %) látky uvedené v nadpise, o teplotě tání 290 °C, se získá, když se nechá reagovat 9,5 g (0,05 molu) 2-formylchinoxalin-1,4-dioxiidu a 9,05 g (0,05 molu) hydrazidu kyseliny 3-nitrobenzoové způsobem popsaným v příkladě 1.

Příklad 9

2-(5'-nitro-2'-furanoyl)hydrazonoformylchinoxalin-1,4-dioxiid

Sloučenina uvedená v nadpise o teplotě tání 265 °C se ve výtěžku 82,6 % získá postupem popsaným v příkladu 2 z 2-formylchinoxalin-1,4-dioxiid-dimethylacetalu a hydrazidu kyseliny 5-nitro-furan-2-karboxylové.

Příklad 10

2-(β-fenylpropionyl)hydrazonoformylchinoxalin-1,4-dioxiid

Když se nechá reagovat 2-formylchinoxalin-1,4-dioxiid-dimethylacetal a hydrazid kyseliny β-fenylpropionové jako je popsáno v příkladě 2, dostane se sloučenina uvedená v nadpise, o teplotě tání 241 °C, ve výtěžku 90,5 %.

Příklad 11

2-(stearoyl)hydrazonoformylchinoxalin-1,4-dioxiid

2-formylchinoxalin-1,4-dioxiid-dimethylacetal se nechá reagovat s hydrazidem kyseliny stearové způsobem popsaným v příkladu 2 a získá se sloučenina uvedená v nadpise o teplotě tání 233 °C, ve výtěžku 74,2 %.

Příklad 12

2-(anisoyl)hydrazonoformylchinoxalin-1,4-dioxiid

2-formylchinoxalin-1,4-dioxiid-dimethylacetal se nechá reagovat s hydrazidem kyseliny anisové způsobem popsaným v příkladu 2 a získá se sloučenina uvedená v nadpise o teplotě tání 260 °C, ve výtěžku 79 procent.

Příklad 13

2-(piperidin-2'-karbonyl)hydrazonoformylchinoxalin-1,4-dioxiid

Způsobem popsaným v příkladu 1 se získá sloučenina uvedená v nadpise, o teplotě tání 186 °C, ve výtěžku 75 %, reakcí 2-formylchinoxalin-1,4-dioxiidu s hydrazidem kyseliny piperidin-4-karboxylové.

Příklad 14

2-(2'-hydroxy-3'-naftoyl)hydrazonoformylchinoxalin-1,4-dioxiid

Když se nechá reagovat 2-formylchinoxalin-1,4-dioxiid-dimethylacetal s hydrazidem kyseliny 2-hydroxy-3-naftoové jako je popsáno v příkladě 2, dostane se sloučenina uvedená v nadpise, o teplotě tání 260 °C, ve výtěžku 97,3 %.

Příklad 15

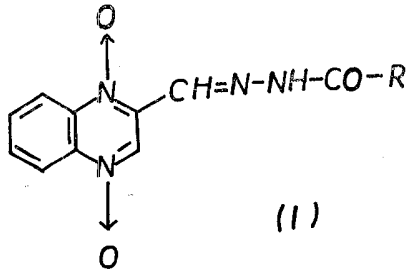
2-(α,α-difenyl-α-hydroxy)acetylhydrazonoformylchinoxalin-1,4-dioxiid

Když se nechá reagovat 2-formylchinoxalin-1,4-dioxid-dimethylacetyl a hydrazid kyseliny benzoové jako je popsáno v příkladě

2, dostane se sloučenina uvedená v nadpise, o teplotě tání 262 až 263 °C, ve výtěžku 94,9 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

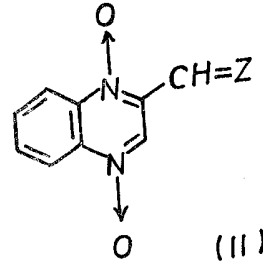
1. Způsob výroby nových derivátů chinoxalin-1,4-dioxidu obecného vzorce I



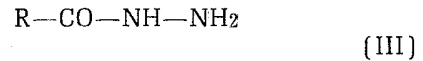
ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 11 až 17 atomy uhlíku, fenylovou skupinu substituovanou hydroxyskupinou, aminoskupinou, nitroskupinou, methoxyskupinou nebo atomem halogenu, naftylovou skupinu substituovanou hydroxyskupinou, naftylmethylskupinu, fenylethylskupinu, pyridylovou, piperidylovou, nitrofurylovou skupinu nebo α,α -difenyl- α -hydroxymethylovou skupinu,

nu, vyznačující se tím, že se aldehyd obecného vzorce II



ve kterém Z znamená atom kyslíku nebo skupinu (O-alkyl)₂, nechá reagovat s hydrazidem kyseliny obecného vzorce III



2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí ve vodě v přítomnosti kyseliny.