CH 643 142 A5

(19) CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(51) Int. Cl.³: A 61 K 31/17
C 07 C 127/19
A 23 K 1/17

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

(12) **FASCICULE DU BREVET** A5 (11) **643 142**

(21) Numéro de la demande: 1177/80

(22) Date de dépôt: 13.02.1980

(30) Priorité(s): 14.02.1979 US 12165

(24) Brevet délivré le: 30.05.1984

(45) Fascicule du brevet publié le: 30.05.1984

(73) Titulaire(s):
Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)

(72) Inventeur(s):
Maurice Emerson Callender, Indianapolis/IN (US)
Thomas Kirk Jeffers, Greenfield/IN (US)
George Oliver Plunkett O'Doherty, Greenfield/IN (US)
Albert James Clinton, Indianapolis/IN (US)

(74) Mandataire:
E. Blum & Co., Zürich

(54) Composition anticoccidienne.

(57) La composition anticoccidienne comprend, comme ingrédients actifs, un antibiotique de type polyéther et un dérivé de carbanilide, associés à un support ou un aliment. L'un des antibiotiques de type polyéther que l'on préfère est la monensine, tandis que le dérivé de carbanilide tout particulièrement préféré est le 4,4'-dinitrocarbanilide, et son complexe formé avec la 2-hydroxy-4, 6-diméthylpyrimidine.

REVENDICATIONS

1. Composition anticoccidienne destinée à être consommée par une espèce aviaire, caractérisée en ce qu'elle comprend comme ingrédients actifs associés à un support ou à un aliment,

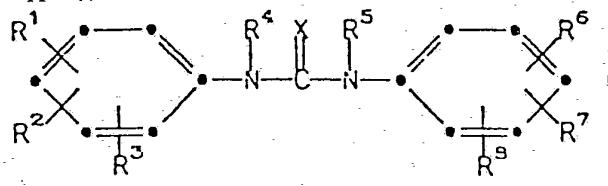
a) un antibiotique de la famille des polyéthers, choisi parmi les facteurs A, B et C de la monensine, la laidlomycine, la grisorixine, la lénorémycine, la salinomycine, la naratine, la lonomycine, l'alborixine, les antibiotiques A 204 et A 32887 (K41), l'éthéromycine, les facteurs A, B, C, D et E du lasalocide, l'isolasalocide A, la lysocelline, la mutalomycine et l'antibiotique A 23187, et

b) un dérivé de carbanilide.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'antibiotique est la monensine, la narasine, le lasalocide, la salinomycine ou l'antibiotique A 204.

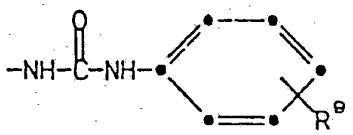
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'antibiotique est la monensine.

4. Composition anticoccidienne selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le dérivé de carbanilide a la formule développée (I):



(I)

dans laquelle R^1, R^2 et R^3 sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement cyano, amino, nitro, alkyle en C_1 à C_6, alocxy en C_1 à C_4, alcanoylamino en C_2 à C_4, alkylthio en C_1 à C_4, haloalkyle en C_1 à C_4, haloalcoxy en C_1 à C_4, haloalkylthio en C_1 à C_4, alkoxycarbonyle en C_1 à C_6, haloalcényloxy en C_2 à C_4, alcoxycarbonylthio en C_1 à C_4, alkylsulfonyle en C_1 à C_4, haloalkylsulfonyle en C_1 à C_4, fluorosulfonyle, phénoxy éventuellement substitué par des radicaux halogène, haloalkyle en C_1 à C_4 ou nitro, phénoxycarbonyle éventuellement substitué par des groupements alkyle en C_1 à C_4, phényle, ou phénylsulfonyle éventuellement substitué par des radicaux nitro, acétamido, isopropylidèneamino ou un groupement de formule



dans laquelle R^9 est un groupement haloalkylthio en C_1 à C_4 ou haloalcényloxy en C_2 à C_4;

R^4 et R^5 sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C_1 à C_4;

R^6, R^7 et R^8 sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement cyano, amino, alcanoylamino en C_2 à C_4, N-(alkyl en C_1 à C_4)alcanoylamino en C_2 à C_4, nitro, alkyle en C_1 à C_6, alcoxy en C_1 à C_4, alkylthio en C_1 à C_4, haloalkyle en C_1 à C_4, haloalcoxy en C_1 à C_4, haloalkylthio en C_1 à C_4, haloalcényloxy en C_2 à C_4, haloalkylsulfonyle en C_1 à C_3, alcoxycarbonyle en C_1 à C_6, aminosulfonyle ou benzoyle;

pourvu qu'au moins l'un de R^1, R^2, R^3, R^6, R^7 et R^8 soit autre qu'un atome d'hydrogène, ou bien le dérivé de carbanilide est un complexe de ces composés (I) avec la 2-hydroxy-4,6-diméthylpyrimidine.

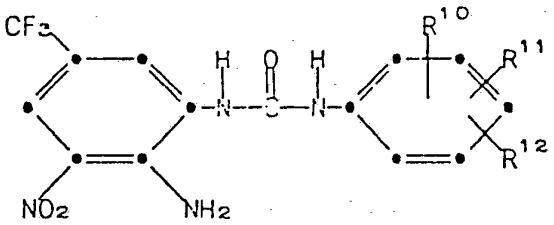
5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est l'un des composés suivants:

3,3'-bis(trifluorométhyl)-4,4'-dichlorocarbanilide
3,3'-5,5'-tétrakis(trifluorométhyl)carbanilide
3-chloro-4'-fluorocarbanilide
2-chloro-2'-fluorocarbanilide
3,4'-5-tris(trifluorométhyl)carbanilide
3,4,5-trichlorocarbanilide
2-chloro-5-(trifluorométhyl)-4'-(éthoxycarbonyl)carbanilide
2,6-diméthyl-4'-(N-méthylacétamido)carbanilide
2-méthoxy-4'-acétamidocarbanilide
3-(trifluorométhyl)-4'-iodothiocarbanilide
2-fluoro-4'-(aminosulfonyl)carbanilide
2-méthoxy-4'-isopropylcarbanilide
2-méthyl-2',5'-diéthoxycarbanilide
4-éthyl-2'-méthoxycarbanilide
2-méthyl-5-chloro-2',5'-diméthoxycarbanilide
2,4,4'-triméthyl-3'-nitrocarbanilide
2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2',4'-diméthylcarbanilide
2-amino-3,4'-dinitro-5-(trifluorométhyl)-2'-chlorocarbanilide
2-amino-3,5'-dinitro-5-(trifluorométhyl)-2'-fluorocarbanilide
2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2'-(éthoxycarbonyl)carbanilide
2-éthyl-6-s-butylcarbanilide
2-isopropyl-2',4',6'-triméthylcarbanilide
2-amino-3-nitro-3',5-bis(trifluorométhyl)-4'-chlorocarbanilide
2-éthyl-6-s-butyl-4'-n-butoxycarbanilide
2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2',4',5'-trichlorocarbanilide
2-amino-3,3'-dinitro-5-(trifluorométhyl)-4'-chlorocarbanilide
2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2'-méthyl-4'-bromocarbanilide
2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2',6'-dibromo-4'-fluorocarbanilide
2-amino-3-nitro-2',5-bis(trifluorométhyl)-4'-chlorocarbanilide
3,3',5,5'-tétrakis(trifluorométhyl)thiocarbanilide
2,4-diméthoxy-4'-(éthoxycarbonyl)carbanilide
4-(éthoxycarbonyl)-2'-méthyl-6'-éthylcarbanilide
2,2'-dinitro-4,4'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
3,3',4,4',5,5'-hexachlorocarbanilide
3-nitro-4-chloro-4'-(trifluorométhyl)carbanilide
4-chloro-3,4'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
4,4'-dinitro-2,2'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
4,4'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
3-bromo-3',5'-diméthylcarbanilide
2,5-dichloro-4'-méthyl-N²-éthylcarbanilide
2,5-dichloro-2',4'-difluorocarbanilide
2-amino-3-nitro-3',5,5'-tris(trifluorométhyl)carbanilide
2,6-diéthyl-4'-(éthoxycarbonyl)carbanilide
3-éthyl-3'-chloro-4'-méthyl-N²-éthylcarbanilide
2,6-diméthyl-4'-(éthoxycarbonyl)carbanilide
4-méthoxy-3'-acétamidocarbanilide
2-méthoxy-4'-(n-butoxycarbonyl)carbanilide
4-(isobutoxycarbonyl)carbanilide
2,4'-bis(méthoxycarbonyl)carbanilide
2',4'-dichloro-3-nitro-3'-(trifluorométhyl)carbanilide
3,4,4',5-tétrachloro-3'-(trifluorométhyl)carbanilide
4-chloro-3-nitro-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
2,4,6-triméthyl-4'-(éthoxycarbonyl)carbanilide
2-(trifluorométhyl)-2'-éthyl-6'-isopropylcarbanilide
4-chloro-3,3',5'-tris(trifluorométhyl)carbanilide
3,4,4',5-tétrachloro-3'-nitrocarbanilide
2,6-diméthyl-4'-benzoylcarbanilide
3,4-diméthyl-2'-éthoxycarbanilide
2-chloro-4,4'-bis(méthylthio)carbanilide
2-méthyl-2'-éthoxycarbanilide
4-chloro-2-méthoxythiocarbanilide
4,4'-dinitro-N,N'-diméthylcarbanilide
4-(trifluorométhyl)-4'-nitrocarbanilide
3,3',5,5'-tétrakis(trifluorométhyl)-N,N'-diméthylcarbanilide
4-phénoxy-4'-nitrocarbanilide
4-nitro-4'-(4-chlorophénoxy)carbanilide
4-nitro-4'-(3,4-dichlorophénoxy)carbanilide
4-nitro-3'-chloro-4'-(4-chlorophénoxy)carbanilide
4-nitro-3',5'-dichloro-4'-(4-chlorophénoxy)carbanilide
4-nitro-3'-chloro-4'-(3,4-dichlorophénoxy)carbanilide
4-nitro-4'-(2,4-dichlorophénoxy)carbanilide
4-nitro-4'-(4-nitrophénoxy)carbanilide
4-nitro-3'-nitro-4'-(4-chlorophénoxy)carbanilide
4-nitro-3'-méthyl-4'-(4-chlorophénoxy)carbanilide

4-nitro-2'-nitro-4'-(4-chlorophénoxy)carbanilide
4-nitro-4'-(2,4-dinitrophénoxy)carbanilide
4-nitro-3'-chloro-4'-(2-t-butyl-4-chlorophénoxy)carbanilide
4-nitro-4'-(2-méthyl-4-chlorophénoxy)carbanilide
4-nitro-3'-bromo-4'-(4-bromophénoxy)carbanilide
4-nitro-3'-bromo-4'-(4-chlorophénoxy)carbanilide
4-nitro-3'-chloro-4'-(4-bromophénoxy)carbanilide
3,3',4'-trichloro-4-(4-chlorophénoxy)carbanilide
3,4'-dichloro-4-(4-chlorophénoxy)carbanilide
3,4-dichloro-4'-(4-chlorophénoxy)carbanilide
2-méthyl-4-nitro-3'-chloro-4'-(4-chlorophénoxy)carbanilide
3,3',5'-tris(trifluorométhyl)-4-méthoxycarbanilide
3-(trifluorométhoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
4-(trifluorométhoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
2,3',5'-tris(trifluorométhyl)-4-(trifluorométhoxy)carbanilide
4-(méthylthio)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
4-(méthylthio)-3',5'-bis(trifluorométhyl)thiocarbanilide
3-chloro-4-(méthylthio)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
3-(trifluorométhylthio)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
4-(trifluorométhylthio)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
2-chloro-4-(trifluorométhylthio)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
4-(trifluorométhylthio)-3'-(trifluorométhyl)-5'-nitrocarbanilide
4-(trifluorométhylthio)-2',5'-bis(trifluorométhyl)-4'-nitrocarbanilide
4,4'-bis(trifluorométhylthio)carbanilide
4-(trifluorométhylthio)-4'-(chlorométhylsulfonyl)carbanilide
3-(difluorométhylthio)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
4-(éthylthio)-3',5-bis(trifluorométhyl)carbanilide
3-chloro-4-(éthylthio)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
4-éthoxy-3,3',5'-tris(trifluorométhyl)carbanilide
3-(trifluorométhyl)-4-éthoxy-4'-(trifluorométhylthio)carbanilide
3-(trifluorométhyl)-4-éthoxy-3'-(trifluorométhylthio)carbanilide
4-méthyl-3-(2-chloroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
4-(1,2-dichlorovinyloxy)-3'-(trifluorométhyl)-4'-chlorocarbanilide
4-(1,2-dichlorovinyloxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
4-(2,2,2-trichloro-1,1-difluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
2-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
3-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
3-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-4-bromo-3',5'-bis(trifluoro-méthyl)carbanilide
4-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
4-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-3'-(trifluorométhyl)-4'-chloro-carbanilide
3-méthoxy-4-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluoro-méthyl)carbanilide
3-méthyl-4-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluoro-méthyl)carbanilide
3-méthyl-4-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-4'-isopropylcarbanilide
3-nitro-4-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluoro-méthyl)carbanilide
2-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
4-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-3,3',5'-tris(trifluorométhyl)-carbanilide
3-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
4-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
4-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)thio-carbanilide
4-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)-3'-(trifluorométhyl)-5'-nitro-carbanilide
4,4'-bis(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)carbanilide
4-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)-4'-(trifluorométhylthio)-carbanilide
4-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)-3'-(trifluorométhyl)-4'-chloro-carbanilide
4-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)-3,3'-bis(trifluorométhyl)-5'-nitro-carbanilide
4-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)-3,3',5'-tris(trifluorométhyl)-carbanilide
3-(1,1,2-trifluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
3-(1,1,2,2-tétrafluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
3-méthyl-4-(1,1,2,2-tétrafluoroéthoxy)-3'-(chlorodifluorométhyl)-carbanilide
3-méthyl-4-(1,1,2,2-tétrafluoroéthoxy)-3'-(trifluorométhyl)-4'-chlorocarbanilide
3-(trifluorométhyl)-4-(1,1,2,2-tétrafluoroéthoxy)-4'-bromo-carbanilide
3-(1,1,2,3,3,3-hexafluoro-n-propoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoro-n-propoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
3-chloro-4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoro-n-propoxy)-3',5'-bis(trifluoro-méthyl)carbanilide
3-méthyl-4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoro-n-propoxy)-3',5'-bis(trifluoro-méthyl)carbanilide
4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoro-n-propoxy)-3,3',5'-tris(trifluorométhyl)-carbanilide
4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoro-n-propoxy)-3,3'-bis(trifluorométhyl)-5'-nitrocarbanilide
4-(méthoxycarbonylthio)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
4-(4-chlorophénoxy)-4'-(trifluorométhylthio)carbanilide
4-(4-chlorophénoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
3-chloro-4-(4-chlorophénoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
4-(4-chlorophénoxy)-3'-(trifluorométhyl)-5'-nitrocarbanilide
4-[3,5-bis(trifluorométhyl)]phénoxy-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
4-(4-méthylphénoxycarbonyl)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
4-(4-méthylphénoxycarbonyl)-4'-(trifluorométhylthio)carbanilide
3,5-bis(trifluorométhyl)-2',4',6'-trichlorocarbanilide
3,5-bis(trifluorométhyl)-2',4',5'-trichlorocarbanilide
3,3'-bis(trifluorométhyl)-5'-nitrocarbanilide
3,3',5-tris(trifluorométhyl)-5'-nitrocarbanilide
2',3,5,6'-tétrakis(trifluorométhyl)-4'-nitrocarbanilide
3-(chlorodifluorométhyl)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
3-(1,1,2,2-tétrafluoroéthyl)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
4-phényl-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
3-(fluorosulfonyl)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
4-(fluorosulfonyl)-4'-(trifluorométhylthio)carbanilide
4-(fluorosulfonyl)-3'-(trifluorométhyl)-5'-nitrocarbanilide
4-(chlorométhylsulfonyl)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
2-(éthylsulfonyl)-3',5,5'-tris(trifluorométhyl)carbanilide
2-(éthylsulfonyl)-3',5-bis(trifluorométhyl)-5'-nitrocarbanilide
4-(trifluorométhylsulfonyl)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
4-(trifluorométhylsulfonyl)-3'-(trifluorométhyl)-4'-méthoxy-carbanilide
4-(trifluorométhylsulfonyl)-4'-(trifluorométhylthio)carbanilide
4-(4-nitrophénylsulfonyl)-4'-(trifluorométhylthio)carbanilide
4-(4-acétamidophénylsulfonyl)-4'-(trifluorométhylthio)carbanilide
4-[4-(isopropylidèneamino)phénylsulfonyl]-4'-(trifluorométhylthio)-carbanilide
4,4-sulfonylbis[3'-(trifluorométhylthio)carbanilide]
4,4-sulfonylbis[4'-(1,2-dichlorovinyloxy)carbanilide]
4,4-sulfonylbis[3'-(1,1,2,2-tétrafluoroéthoxy)carbanilide]
4,4-sulfonylbis[4'-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)carbanilide]
4,4-sulfonylbis[4'-(trifluorométhylthio)carbanilide]

6. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que le dérivé de carbanilide est la nicarbazine qui est un complexe de 4,4'-dinitrocarbanilide et de 2-hydroxy-4,6-diméthylpyrimidine.

7. Carbanilide de formule générale:

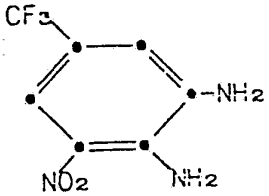


(Ia)

dans laquelle R^{10}, R^{11} et R^{12} sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C_1 à C_4 ou nitro, un atome d'halogène ou un groupement haloalkyle en C_1 à C_4, cyano ou alcoxycarbonyle en C_1 à C_6,
pourvu qu'au moins l'un de R^{10}, R^{11} et R^{12} soit autre qu'un atome d'hydrogène, à titre d'ingrédient actif (b) de la composition selon l'une des revendications 1 à 6.

8. Carbanilide selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'un des composés suivants:
2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2',4'-diméthylcarbanilide
2-amino-3,3'-dinitro-5-(trifluorométhyl)-4'-chlorocarbanilide
2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2',4',5'-trichlorocarbanilide
2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2'-éthoxycarbonylcarbanilide
2-amino-3,5'-dinitro-5-(trifluorométhyl)-2'-fluorocarbanilide
2-amino-3,4'-dinitro-5-(trifluorométhyl)-2'-chlorocarbanilide
2-amino-3-nitro-3',5-bis(trifluorométhyl)-4'-chlorocarbanilide
2-amino-3-nitro-3',5,5'-tris(trifluorométhyl)carbanilide
2-amino-3-nitro-2',5-bis(trifluorométhyl)-4'-chlorocarbanilide
2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2'-méthyl-4'-bromocarbanilide
2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2',6'-dibromo-4'-fluorocarbanilide

9. Procédé de préparation d'un carbanilide selon l'une des revendications 7 ou 8, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir une o-phénylènediamine de formule:



avec l'isocyanate de phényle ou de chlorure de carbamoyle correspondant.

Cette invention concerne des compositions anticoccidiennes, comme des produits alimentaires ou des prémélanges, destinées à être consommées par les espèces aviaires, en particulier la volaille comme les poulets et les dindes, compositions qui contiennent comme ingrédients actifs une combinaison d'un antibiotique et d'un dérivé de l'urée.

La coccidiose constitue depuis longtemps un problème d'importance économique très grande dans l'élevage de la volaille. Si elles ne sont pas traitées, les formes sévères de la maladie conduisent à un gain de poids médiocre, à un rendement alimentaire réduit et à une mortalité élevée. Bien que l'on ait découvert de nombreux agents qui soient efficaces, à un degré plus ou moins important, contre *Eimeria*, le genre de protozoaires principalement responsable de la coccidiose, il se trouve malheureusement que *Eimeria* a tendance à développer des souches résistantes aux médicaments, voir «Advances in Pharmacology and Chemotherapy», II, 221-293 (1973). On a donc continuellement besoin de trouver de nouvelles chimiothérapies permettant de lutter contre cette maladie.

On sait que les antibiotiques de type polyéther sont efficaces dans la lutte contre la coccidiose, voir par exemple le brevet des EUA No 3501568, comme le sont les dérivés de carbanilide, voir par exemple les brevets des EUA Nos 2731382 et 3284433. Cependant, jusqu'à présent, on n'avait pas découvert qu'une composition de ces substances donne une activité nettement améliorée (c'est-à-dire synergie et potentialisation) vis-à-vis des souches de *Eimeria* productrices de coccidiose.

En conséquence, la présente invention fournit une composition anticoccidienne destinée à être consommée par une espèce aviaire, caractérisée en ce que la composition contient, comme ingrédients actifs, un antibiotique de type polyéther et un dérivé de carbanilide associés à un suport ou à une denrée alimentaire.

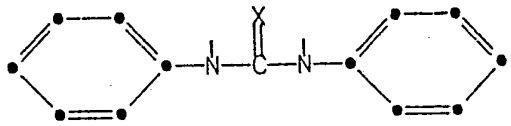
Les antibiotiques de type polyéther sont une catégorie d'antibiotiques produits par le genre *Streptomyces*. Ils comprennent une série d'éthers cycliques dans leurs structures. La catégorie est décrite par Kirk-Othmer dans «Encyclopedia of Chemical Technology», vol. 3, 3e édition (John Wiley & Sons, Ind., 1978), p. 47 ss., dans «Annual Reports in Medicinal Chemistry», vol. 10 (Academic Press, NY 1975), p. 246 ss. et dans «J. Chrom. Lib.», vol. 15 (Elsevier Scientific Publishing Co., NY 1978), p. 488 ss.

Comme les autres produits obtenus par fermentation, un grand nombre des antibiotiques de type polyéther comprennent plus d'un facteur. Les divers facteurs sont tous utilisables dans la présente invention. En outre, un grand nombre de ces antibiotiques forment facilement des éthers, des esters, des sels ou d'autres dérivés, qui sont actifs tels quels ou qui sont transformés *in vivo* en antibiotiques de base. De tels dérivés peuvent également être utilisés dans la présente invention. Tout ce qui est nécessaire est que la partie active d'un antibiotique de type polyéther soit libérée *in vivo*.

Les antibiotiques polyéthers types comprennent: monensine (facteurs A, B et C), laidlomycine, nigéricine, grisorixine, dianémycine, lénorémycine, salinomycine, narasine, lonomycine, antibiotique X 206, alborixine, septamycine, antibiotique A 204, A 32887 (K41), éthéromycine, lasalocide (facteurs A, B, C, D et E), isolasalocide A, lysocelline, mutalomycine, noboritomycine et antibiotique A 23187.

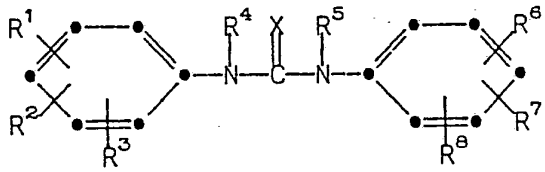
Les antibiotiques de type polyéther préférés comprennent: mutalomycine, monensine, narasine, lasalocide, salinomycine, A 204, lonomycine, X 206, nigéricine et dianémycine et, particulièrement, monensine, narasine, lasalocide, salinomycine et A 204. La monensine est l'antibiotique de type polyéther préféré à l'heure actuelle pour l'utilisation dans l'invention, en particulier sous forme disponible dans le commerce, c'est-à-dire la forme comprenant le facteur A et une quantité mineure de facteur B.

L'expression dérivé de carbanilide telle qu'utilisée ici désigne une catégorie particulière de dérivés de l'urée contenant le groupement:



dans laquelle X est un atome d'oxygène ou de soufre et où chaque groupement phényle peut être substitué. Le terme comprend également les complexes simples de ces urées, par exemple le complexe formé entre le 4',4-dinitrocarbanilide et la 2-hydroxy-4,6-diméthylpyrimidine et connu sous le nom de nicarbazine.

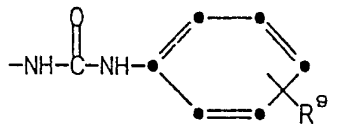
Les dérivés de carbanilides préférés sont ceux qui possèdent la formule I:



(I)

dans laquelle R^1, R^2 et R^3 sont identiques ou différents et peuvent chacun représenter un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupement cyano, amino, nitro, alkyle en C_1 à C_6, alcoxy en C_1 à C_4, alcanoylamino en C_2 à C_4, alkylthio en C_1 à C_4, haloalkyle en C_1 à C_4, haloalcoxy en C_1 à C_4, haloalkylthio en C_1 à C_4, alcoxycarbonyle en C_1 à C_6, haloalcényloxy en C_2 à C_4, alcoxycarbonylthio en C_1 à C_4, alkylsulfonyle en C_1 à C_4, haloalkylsulfonyle en C_1

à C_4, fluorosulfonyle, phénoxy éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupement haloalkyle en C_1 à C_4 ou nitro, phénoxycarbonyle éventuellement substitué par un groupement alkyle en C_1 à C_4, phényle, ou phénylsulfonyle éventuellement substitué par un groupement nitro, acétamido, isopropylidèneamino ou un groupement de formule:



dans laquelle R^9 est un groupement haloalkylthio en C_1 à C_4 ou haloalcényloxy en C_2 à C_4;
R^4 et R^5 sont identiques ou différents et peuvent chacun représenter un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C_1 à C_4;
R^6, R^7 et R^8 sont identiques ou différents et peuvent chacun représenter un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupement cyano, amino, alcanoylamino en C_2 à C_4, N-(alkyl en C_1 à C_4)-alcanoylamino en C_2 à C_4, nitro, alkyle en C_1 à C_6, alcoxy en C_1 à C_4, alkylthio en C_1 à C_4, haloalkyle en C_1 à C_4, haloalcoxy en C_1 à C_4, haloalkylthio en C_1 à C_4, haloalcényloxy en C_2 à C_4, haloalkylsulfonyle en C_1 à C_4, alcoxycarbonyle en C_1 à C_6, aminosulfonyle ou benzoyle;
pourvu qu'au moins l'un de R^1, R^2, R^3, R^6, R^7 et R^8 soit autre qu'un atome d'hydrogène, et les complexes de ces composés avec la 2-hydroxy-4,6-diméthylpyrimidine.

On préfère qu'il y ait des substituants sur les positions para des noyaux phényle des groupements carbanilides, en particulier pour les substituants électronégatifs, la substitution méta est moins indiquée et la substitution ortho encore moins. En général, les composés ayant une substitution amino ne sont pas très actifs et l'on utilise de préférence les dérivés acylés de ces composés.

X est de préférence un atome d'oxygène.

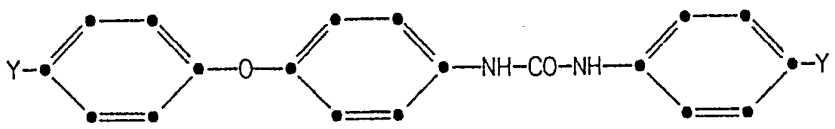
Un grand nombre des carbanilides intéressants dans la présente invention sont connus, et certains ont également été décrits comme possédant une activité anticoccidienne.

La liste suivante donne des exemples de carbanilides particuliers intéressants dans l'invention et indiquent les références appropriées quand elles sont connues et/ou appropriées:

Groupe A

A.1. 3,3'-bis(trifluorométhyl)-4,4'-dichlorocarbanilide (Registre CAS N° 370-50-3; C.A. *68*: 2655v)
A.2. 3,3',5,5'-tétrakis(trifluorométhyl)carbanilide (Registre CAS N° 3824-74-6; C.A. *66*: P646444, C.A. *68*: 2655v et C.A. *71*: P91052y)
A.3. 3-chloro-4'-fluorocarbanilide (C.A. *65*: 12792c)
A.4. 2-chloro-2'-fluorocarbanilide
A.5. 3,4',5-tris(trifluorométhyl)carbanilide (Registre CAS N° 23747-71-9; C.A. *71*: P91056c)
A.6. 3,4,5-trichlorocarbanilide
A.7. 2-chloro-5-(trifluorométhyl)-4'-(éthoxycarbonyl)carbanilide
A.8. 2,6-diméthyl-4'-(N-méthylacétamido)carbanilide
A.9. 2-méthoxy-4'-acétamidocarbanilide
A.10. 3-(trifluorométhyl)-4'-iodothiocarbanilide
A.11. 2-fluoro-4'-(aminosulfonyl)carbanilide
A.12. 2-méthoxy-4'-isopropylcarbanilide
A.13. 2-méthyl-2',5'-diéthoxycarbanilide
A.14. 4-éthyl-2'-méthoxycarbanilide
A.15. 2-méthyl-5-chloro-2',5'-diméthoxycarbanilide
A.16. 2,4,4'-triméthyl-3'-nitrocarbanilide
A.17. 2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2',4'-diméthylcarbanilide
A.18. 2-amino-3,4'-dinitro-5-(trifluorométhyl)-2'-chlorocarbanilide
A.19. 2-amino-3,5'-dinitro-5-(trifluorométhyl)-2'-fluorocarbanilide
A.20. 2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2'-(éthoxycarbonyl)-carbanilide
A.21. 2-éthyl-6-s-butylcarbanilide
A.22. 2-isopropyl-2',4',6'-triméthylcarbanilide
A.23. 2-amino-3-nitro-3',5-bis(trifluorométhyl)-4'-chloro-carbanilide
A.24. 2-éthyl-6-s-butyl-4'-n-butoxycarbanilide
A.25. 2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2',4',5'-trichloro-carbanilide
A.26. 2-amino-3,3'-dinitro-5-(trifluorométhyl)-4'-chlorocarbanilide
A.27. 2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2'-méthyl-4'-bromo-carbanilide
A.28. 2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2',6'-dibromo-4'-fluoro-carbanilide
A.29. 2-amino-3-nitro-2',5-bis(trifluorométhyl)-4'-chloro-carbanilide
A.30. 3,3',5,5'-tétrakis(trifluorométhyl)thiocarbanilide (Registre CAS N° 1060-92-0; C.A. *66*: 6464H)
A.31. 2,4-diméthoxy-4'-(éthoxycarbonyl)carbanilide
A.32. 4-(éthoxycarbonyl)-2'-méthyl-6'-éthylcarbanilide
A.33. 2,2'-dinitro-4,4'-bis(trifluorométhyl)carbanilide (Registre CAS N° 16588-81-1; C.A. *68*: 2655v)
A.34. 3,3',4,4',5,5'-hexachlorocarbanilide
A.35. 3-nitro-4-chloro-4'-(trifluorométhyl)carbanilide
A.36. 4-chloro-3,4'-bis(trifluorométhyl)carbanilide (Registre CAS N° 23747-70-8; C.A. *71*: P91056c)
A.37. 4,4'-dinitro-2,2'-bis(trifluorométhyl)carbanilide (Registre CAS N° 16588-84-4; C.A. *68*: 2655v)
A.38. 4,4'-bis(trifluorométhyl)carbanilide (Registre CAS N° 1960-88-9; C.A. *71*: 91056c)
A.39. 3-bromo-3,5'-diméthylcarbanilide
A.40. 2,5-dichloro-4'-méthyl-N^2-éthylcarbanilide
A.41. 2,5-dichloro-2',4'-difluorocarbanilide
A.42. 2-amino-3-nitro-3',5,5'-tris(trifluorométhyl)carbanilide
A.43. 2,6-diéthyl-4'-(éthoxycarbonyl)carbanilide
A.44. 3-éthyl-3'-chloro-4'-méthyl-N^2-éthylcarbanilide
A.45. 2,6-diméthyl-4'-(éthoxycarbonyl)carbanilide
A.46. 4-méthoxy-3'-acétamidocarbanilide
A.47. 2-méthoxy-4'-(n-butoxycarbonyl)carbanilide
A.48. 4-(isobutoxycarbonyl)carbanilide
A.49. 2,4'-bis(méthoxycarbonyl)carbanilide
A.50. 2',4-dichloro-3-nitro-3'-(trifluorométhyl)carbanilide
A.51. 3,4,4',5-tétrachloro-3'-(trifluorométhyl)carbanilide (C.A. *63*: P440f)
A.52. 4-chloro-3-nitro-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
A.53. 2,4,6-triméthyl-4'-(éthoxycarbonyl)carbanilide
A.54. 2-(trifluorométhyl)-2'-éthyl-6'-isopropylcarbanilide
A.55. 4-chloro-1,3',5'-tris(trifluorométhyl)carbanilide (Registre CAS N° 4528-83-0; C.A. *71*: 91052Y et C.A. *66*: 64644h)
A.56. 3,4,4',5-tétrachloro-3'-nitrocarbanilide
A.57. 2,6-diméthyl-4'-benzoylcarbanilide
A.58. 3,4-diméthyl-2'-éthoxycarbanilide
A.59. 2-chloro-4,4'-bis(méthylthio)carbanilide
A.60. 2-méthyl-2'-éthoxycarbanilide
A.61. 4-chloro-2-méthoxythiocarbanilide
A.62. 4,4'-dinitro-N,N'-diméthylcarbanilide (Registre CAS N° 34594-37-3; C.A. *83*: 36180m et C.A. *85*: 20476t)
A.63. 4-(trifluorométhyl)-4'-nitrocarbanilide (Registre CAS N° 23747-76-4; brevet EUA N° 3867544)
A.64. 3,3',5,5'-tétrakis(trifluorométhyl)-N,N'-diméthylcarbanilide
A.65. 4-phénoxy-4'-nitrocarbanilide

Un second groupe de carbanilides particulièrement intéressants dans la présente invention comprend les carbanilides décrits dans le brevet des EUA N° 3284433. Ces composés peuvent être représentés par la formule:



(II)

dans laquelle chaque groupement Y est indépendamment choisi dans le groupe comprenant les radicaux chlore, brome et nitro, et les composés ayant la même formule II ci-dessus sauf qu'un atome d'hydrogène d'au moins l'un des noyaux phényle du composé de formule II est remplacé par un substituant choisi dans le groupe comprenant les radicaux chlore, brome, nitro et alkyle en C_1 à C_6.

Des exemples types de composés de ce groupe comprennent les suivants:

Groupe B

B.1. 4-nitro-4'-(4-chlorophénoxy)carbanilide
B.2. 4-nitro-4'-(3,4-dichlorophénoxy)carbanilide
B.3. 4-nitro-3'-chloro-4'-(4-chlorophénoxy)carbanilide
B.4. 4-nitro-3'-5'-dichloro-4'-(4-chlorophénoxy)carbanilide
B.5. 4-nitro-3'-chloro-4'-(3,4-dichlorophénoxy)carbanilide
B.6. 4-nitro-4'-(2,4-dichlorophénoxy)carbanilide
B.7. 4-nitro-4'-(4-nitrophénoxy)carbanilide
B.8. 4-nitro-3'-nitro-4'-(4-chlorophénoxy)carbanilide
B.9. 4-nitro-3'-méthyl-4'-(4-chlorophénoxy)carbanilide
B.10. 4-nitro-2'-nitro-4'-(4-chlorophénoxy)carbanilide
B.11. 4-nitro-4'-(2,4-dinitrophénoxy)carbanilide
B.12. 4-nitro-3'-chloro-4'-(2-t-butyl-4-chlorophénoxy)carbanilide
B.13. 4-nitro-4'-(2-méthyl-4-chlorophénoxy)carbanilide
B.14. 4-nitro-3'-bromo-4'-(4-bromophénoxy)carbanilide
B.15. 4-nitro-3'-bromo-4'-(4-chlorophénoxy)carbanilide
B.16. 4-nitro-3'-chloro-4'-(4-bromophénoxy)carbanilide
B.17. 3,3',4'-trichloro-4-(4-chlorophénoxy)carbanilide
B.18. 3,4'-dichloro-4-(4-chlorophénoxy)carbanilide
B.19. 3,4-dichloro-4'-(4-chlorophénoxy)carbanilide
B.20. 2-méthyl-4-nitro-3'-chloro-4'-(4-chlorophénoxy)carbanilide

Un troisième groupe de carbanilides intéressants dans la présente invention comprend les carbanilides décrits dans la demande de brevet allemand N° 2334355. Ces composés comprennent les suivants:

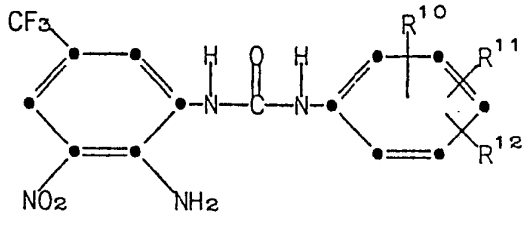
Groupe C:

C.1. 3,3',5'-tris(trifluorométhyl)-4-méthoxycarbanilide
C.2. 3-(trifluorométhoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.3. 4-(trifluorométhoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.4. 2,3',5'-tris(trifluorométhyl)-4-(trifluorométhoxy)carbanilide
C.5. 4-(méthylthio)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.6. 4-(méthylthio)-3',5'-bis(trifluorométhyl)thiocarbanilide
C.7. 3-chloro-4-(méthylthio)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.8. 3-(trifluorométhylthio)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.9. 4-(trifluorométhylthio)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.10. 2-chloro-4-(trifluorométhylthio)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
C.11. 4-(trifluorométhylthio)-3'-(trifluorométhyl)-5'-nitro-carbanilide
C.12. 4-(trifluorométhylthio)-2',5'-bis(trifluorométhyl)-4'-nitro-carbanilide
C.13. 4,4'-bis(trifluorométhylthio)carbanilide
C.14. 4-(trifluorométhylthio)-4'-(chlorométhylsulfonyl)carbanilide
C.15. 3-(difluorométhylthio)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.16. 4-(éthylthio)-3',5-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.17. 3-chloro-4-(éthylthio)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.18. 4-éthoxy-3,3',5'-tris(trifluorométhyl)carbanilide
C.19. 3-(trifluorométhyl)-4-éthoxy-4'-(trifluorométhylthio)-carbanilide
C.20. 3-(trifluorométhyl)-4-éthoxy-3'-(trifluorométhylthio)-carbanilide
C.21. 4-méthyl-3-(2-chloroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
C.22. 4-(1,2-dichlorovinyloxy)-3'-(trifluorométhyl)-4'-chloro-carbanilide
C.23. 4-(1,2-dichlorovinyloxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.24. 4-(2,2,2-trichloro-1,1-difluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.25. 2-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
C.26. 3-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
C.27. 3-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-4-bromo-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.28. 4-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
C.29. 4-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-3'-(trifluorométhyl)-4'-chlorocarbanilide
C.30. 3-méthoxy-4-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.31. 3-méthyl-4-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.32. 3-méthyl-4-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-4'-isopropyl-carbanilide
C.33. 3-nitro-4-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.34. 2-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
C.35. 4-(2,2-dichloro-1,1-difluoroéthoxy)-3,3',5'-tris(trifluorométhyl)carbanilide
C.36. 3-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
C.37. 4-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
C.38. 4-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-thiocarbanilide
C.39. 4-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)-3'-(trifluorométhyl)-5'-nitrocarbanilide
C.40. 4,4'-bis(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)carbanilide
C.41. 4-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)-4'-(trifluorométhylthio)-carbanilide
C.42. 4-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)-3'-(trifluorométhyl)-4'-chlorocarbanilide
C.43. 4-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)-3,3'-bis(trifluorométhyl)-5'-nitrocarbanilide
C.44. 4-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)-2,3',5'-tris(trifluorométhyl)carbanilide
C.45. 3-(1,1,2-trifluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.46. 3-(1,1,2,2-tétrafluoroéthoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
C.47. 3-méthyl-4-(1,1,2,2-tétrafluoroéthoxy)-3'-(chlorodifluorométhyl)carbanilide
C.48. 3-méthyl-4-(1,1,2,2-tétrafluoroéthoxy)-3'-(trifluorométhyl)-4'-chlorocarbanilide
C.49. 3-(trifluorométhyl)-4-(1,1,2,2-tétrafluoroéthoxy)-4'-bromo-carbanilide
C.50. 3-(1,1,2,3,3,3-hexafluoro-n-propoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.51. 4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoro-n-propoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.52. 3-chloro-4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoro-n-propoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.53. 3-méthyl-4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoro-n-propoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.54. 4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoro-n-propoxy)-3,3',5'-tris(trifluorométhyl)carbanilide

C.55. 4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoro-n-propoxy)-3,3'-bis(trifluorométh-yl)-5'-nitrocarbanilide
C.56. 4-(méthoxycarbonylthio)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.57. 4-(4-chlorophénoxy)-4'-(trifluorométhylthio)thiocarbanilide
C.58. 4-(4-chlorophénoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.59. 3-chloro-4-(4-chlorophénoxy)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
C.60. 4-(4-chlorophénoxy)-3'-(trifluorométhyl)-5'-nitrocarbanilide
C.61. 4-[3,5-bis(trifluorométhyl)]phénoxy-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
C.62. 4-(4-méthylphénoxycarbonyl)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
C.63. 4-(4-méthylphénoxycarbonyl)-4'-(trifluorométhylthio)-carbanilide
C.64. 3,5-bis(trifluorométhyl)-2',4',6'-trichlorocarbanilide
C.65. 3,5-bis(trifluorométhyl)-2',4',5'-trichlorocarbanilide
C.66. 3,3'-bis(trifluorométhyl)-5'-nitrocarbanilide
C.67. 3,3',5-tris(trifluorométhyl)-5'-nitrocarbanilide
C.68. 2',3,5,6'-tétrakis(trifluorométhyl)-4'-nitrocarbanilide
C.69. 3-(chlorodifluorométhyl)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.70. 3-(1,1,2,2-tétrafluoroéthyl)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
C.71. 4-phényl-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.72. 3-(fluorosulfonyl)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.73. 4-(fluorosulfonyl)-4'-(trifluorométhylthio)carbanilide
C.74. 4-(fluorosulfonyl)-3'-(trifluorométhyl)-5'-nitrocarbanilide
C.75. 4-(chlorométhylsulfonyl)-3',5'-bis(trifluorométhyl)carbanilide
C.76. 2-(éthylsulfonyl)-3',5,5'-tris(trifluorométhyl)carbanilide
C.77. 2-(éthylsulfonyl)-3',5-bis(trifluorométhyl)-5'-nitrocarbanilide
C.78. 4-(trifluorométhylsulfonyl)-3',5'-bis(trifluorométhyl)-carbanilide
C.79. 4-(trifluorométhylsulfonyl)-3'-(trifluorométhyl)-4'-méthoxy-carbanilide
C.80. 4-(trifluorométhylsulfonyl)-4'-(trifluorométhylthio)-carbanilide
C.81. 4-(4-nitrophénylsulfonyl)-4'-(trifluorométhylthio)carbanilide
C.82. 4-(4-acétamidophénylsulfonyl)-4'-(trifluorométhylthio)-carbanilide
C.83. 4-(4-isopropylidèneamino)phénylsulfonyl-4'-(trifluorométhyl-thio)carbanilide
C.84. 4,4-sulfonylbis[3'-(trifluorométhylthio)carbanilide]
C.85. 4,4-sulfonylbis[4'-(1,2-dichlorovinyloxy)carbanilide]
C.86. 4,4-sulfonylbis[3'-(1,1,2,2-tétrafluoroéthoxy)carbanilide]
C.87. 4,4-sulfonylbis[4'-(2-chloro-1,1,2-trifluoroéthoxy)carbanilide]
C.88. 4,4-sulfonylbis[4'-(trifluorométhylthio)carbanilide]

Le dérivé de carbanilide que l'on préfère actuellement utiliser dans les compositions anticoccidiennes de l'invention est la nicarbazine qui, comme indiqué précédemment, est un complexe de 4,4'-dinitrocarbanilide et de 2-hydroxy-4,6-diméthylpyrimidine. Cependant, il faut noter que c'est la partie carbanilide qui présente l'activité anticoccidienne [voir «Science», *122*, 244 (1955)].

Un grand nombre de carbanilides sont connus; cependant, il existe une catégorie de nouveaux dérivés de carbanilides que la titulaire a trouvés particulièrement intéressants dans l'invention. Ces carbanilides ont la formule développée:



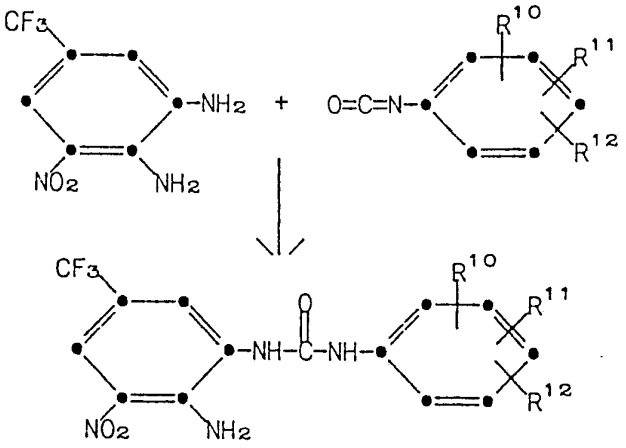
(Ia)

dans laquelle R^{10}, R^{11} et R^{12} sont identiques ou différents et peuvent chacun représenter un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C_1 à C_4, un groupement nitro, un atome d'halogène, un groupement haloalkyle en C_1 à C_4, cyano ou alcoxycarbonyle en C_1 à C_6, pourvu qu'au moins l'un de R^{10}, R^{11} et R^{12} soit autre qu'un atome d'hydrogène.

Il est intéressant de noter que, bien que normalement une substitution par des groupements amino libre ne soit pas avantageuse en ce qui concerne les carbanilides de l'invention, ces nouveaux composés en dépit de la présence de groupements amino libre sont particulièrement efficaces selon l'invention.

Des exemples de ce type de composé sont:
2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2',4'-diméthylcarbanilide
2-amino-3,3'-dinitro-5-(trifluorométhyl)-4'-chlorocarbanilide
2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2',4',5-trichlorocarbanilide
2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2'-(éthoxycarbonyl)carbanilide
2-amino-3,5'-dinitro-5-(trifluorométhyl)-2'-fluorocarbanilide
2-amino-3,4'-dinitro-5-(trifluorométhyl)-2'-chlorocarbanilide
2-amino-3-nitro-3',5-bis(trifluorométhyl)-4'-chlorocarbanilide
2-amino-3-nitro-3',5,5'-tris(trifluorométhyl)carbanilide
2-amino-3-nitro-2',5-bis(trifluorométhyl)-4'-chlorocarbanilide
2-amino-3-nitro-5-trifluorométhyl-2'-méthyl-4'-bromocarbanilide
2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2',6'-dibromo-4'-fluoro-carbanilide

Cette nouvelle catégorie d'urées, ainsi que les autres carbanilides de l'invention, peuvent être préparés par des modes opératoires de synthèse classiques comme ceux décrits dans la demande de brevet allemand N° 2334355. Par exemple, les composés peuvent être préparés par réaction de la o-phénylènediamine appropriée avec l'isocyanate de phényle correspondant comme décrit ci-dessous:



La réaction est, de préférence, effectuée à une température comprise entre 10 et 130°C et en présence d'une base organique tertiaire comme la pyridine ou la triéthylamine. On peut utiliser un quelconque solvant organique inerte approprié comme le benzène, le toluène, le chlorobenzène, le dioxanne ou le chlorure de méthylène.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent la synthèse de cette nouvelle catégorie de carbanilides.

Exemple 1:

2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2',4'-diméthylcarbanilide

On reprend dans 40 ml de chlorure de méthylène 2,2 g (0,01 mol) de 3-nitro-5-(trifluorométhyl)-o-phénylènediamine et 1,5 g (0,01 mol) d'isocyanate de 2,4-diméthylphényle et on ajoute 1 ml de pyridine. On maintient le mélange réactionnel à 23°C pendant 16 h. On filtre et on sèche le précipité jaune, p.f. > 300°C.

Analyse élémentaire pour $C_{16}H_{15}F_3N_4O_3$:

Calculée:	C 52,17	H 4,08	N 15,22%
Trouvée:	C 53,01	H 4,05	N 16,44%

On prépare des carbanilides supplémentaires en utilisant les mêmes modes opératoires que celui de l'exemple 1.

Exemple 2:

On prépare le 2-amino-3,3'-dinitro-5-(trifluorométhyl)-4'-chlorocarbanilide en faisant réagir 2,2 g (0,01 mol) de 3-nitro-5-(trifluoro-

méthyl)-o-phénylènediamine et 2,0 g (0,01 mol) d'isocyanate de 3-nitro-4-chlorophényle. Le produit, 3,3 g, fond à 214-216°C.

Analyse élémentaire pour $C_{14}H_9ClF_3N_5O_5$:

Calculée:	C 40,06	H 2,16	N 16,96%
Trouvée:	C 40,33	H 1,88	N 16,45%

Exemple 3:

On prépare le 2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2',4',5'-trichlorocarbanilide en faisant réagir 2,2 g (0,01 mol) de 3-nitro-5-(trifluorométhyl)-o-phénylènediamine et 2,2 g (0,01 mol) d'isocyanate de 2,4,5-trichlorophényle. Le produit fond à 225-227°C.

Analyse élémentaire pour $C_{14}H_8Cl_3F_3N_4O_3$:

Calculée:	C 37,91	H 1,82	N 12,63%
Trouvée:	C 37,83	H 1,55	N 12,40%

Exemple 4:

On prépare le 2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2'-(éthoxycarbonyl)carbanilide en faisant réagir 1,1 g (0,005 mol) de 3-nitro-5-(trifluorométhyl)-o-phénylènediamine et 1,0 g (0,005 mol) d'isocyanate de 2-(éthoxycarbonyl)phényle. Le produit, 1,4 g, fond à 186-188°C.

Analyse élémentaire pour $C_{17}H_{15}F_3N_4O_5$:

Calculée:	C 49,52	H 3,67	N 13,59%
Trouvée:	C 49,75	H 3,59	N 13,50%

Exemple 5:

On prépare le 2-amino-3,5'-dinitro-5-(trifluorométhyl)-2'-fluorocarbanilide à partir de 1,1 g (0,005 mol) de 3-nitro-5-(trifluorométhyl-o-phénylènediamine et de 0,8 g (0,005 mol) d'isocyanate de 2-fluoro-5-nitrophényle. Le produit, 1,2 g, fond à 218-220°C.

Analyse élémentaire pour $C_{14}H_9F_4N_5O_5$:

Calculée:	C 41,70	H 2,25	N 17,37%
Trouvée:	C 41,91	H 1,98	N 17,27%

Exemple 6:

On prépare le 2-amino-3,4'-dinitro-5-(trifluorométhyl)-2'-chlorocarbanilide en faisant réagir 1,1 g (0,005 mol) de 3-nitro-5-(trifluorométhyl)-o-phénylènediamine et 1,0 g (0,005 mol) d'isocyanate de 2-chloro-4-nitrophényle. Le produit, 1,2 g, fond à 220-222°C.

Analyse élémentaire pour $C_{14}H_9ClF_3N_5O_5$:

Calculée:	C 40,06	H 2,16	N 16,67%
Trouvée:	C 40,11	H 2,11	N 16,48%

Exemple 7:

On prépare le 2-amino-3-nitro-3',5'-bis(trifluorométhyl)-4'-chlorocarbanilide en faisant réagir 2,2 g (0,01 mol) de 2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-o-phénylènediamine et 2,2 g (0,01 mol) d'isocyanate de 4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényle. Le produit, 1,8 g, fond à 214-216°C.

Analyse élémentaire pour $C_{15}H_9ClF_6N_4O_3$:

Calculée:	C 40,70	H 2,05	N 12,66%
Trouvée:	C 40,90	H 2,04	N 12,67%

Exemple 8:

On prépare le 2-amino-3-nitro-3',5,5'-tris(trifluorométhyl)-carbanilide en faisant réagir 1,1 g (0,005 mol) de 3-nitro-5-(trifluorométhyl)-o-phénylènediamine et 1,4 g (0,005 mol) de chlorure de [3,5-bis(trifluorométhyl)phényle]carbamoyle.

Analyse élémentaire pour $C_{16}H_9F_9N_4O_3$:

Calculée:	C 40,35	H 1,92	N 11,76%
Trouvée:	C 40,52	H 1,82	N 11,78%

Exemple 9:

On prépare le 2-amino-3-nitro-2',5-bis(trifluorométhyl)-4'-chlorocarbanilide en faisant réagir 2,2 g (0,01 mol) de 3-nitro-5-(trifluorométhyl)-o-phénylènediamine et 2,2 g (0,01 mol) d'isocyanate de 4-chloro-2-(trifluorométhyl)phényle. Le produit fond à 245-247°C.

Analyse élémentaire pour $C_{15}H_9ClF_6N_4O_3$:

Calculée:	C 40,70	H 2,05	N 12,66%
Trouvée:	C 40,94	H 1,88	N 12,55%

Exemple 10:

On prépare le 2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2'-méthyl-4'-bromocarbanilide en faisant réagir 2,2 g (0,01 mol) de 3-nitro-5-(trifluorométhyl)-o-phénylènediamine et 2,1 g (0,01 mol) d'isocyanate de 2-méthyl-4-bromophényle. Le produit fond à 230-231°C.

Analyse élémentaire pour $C_{15}H_{11}BrF_3N_4O_3$:

Calculée:	C 41,59	H 2,79	N 12,93%
Trouvée:	C 41,40	H 2,65	N 12,71%

Exemple 11:

On prépare le 2-amino-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-2',6'-dibromo-4'-fluorocarbanilide en faisant réagir 2,2 g (0,01 mol) de 3-nitro-5-(trifluorométhyl)-o-phénylènediamine et de l'isocyanate de 2,6-dibromo-4-fluorophényle. Le produit fond à 249-251°C.

Analyse élémentaire pour $C_{14}H_8Br_2F_4N_4O_3$:

Calculée:	C 32,59	H 1,56	N 10,86%
Trouvée:	C 32,64	H 1,39	N 10,76%

Le rapport préféré du carbanilide au polyéther dans les compositions anticoccidiennes de l'invention est de 40:1 à 1:20, de préférence de 10:1 à 1:10, par exemple 2:1 à 1:2, en poids. Bien que les compositions de cette invention permettent de lutter contre la coccidiose chez toutes les espèces aviaires, il est évident que du point de vue économique, l'invention n'a un intérêt commercial que dans le traitement de la coccidiose chez la volaille comme les poulets ou les dindes.

Comme la coccidiose atteint l'appareil intestinal, les compositions de la présente invention sont sous une forme convenant à l'administration par voie orale. Les antibiotiques de type polyéther ont généralement une faible solubilité dans l'eau, même sous la forme du sel de sodium ou sous la forme d'un autre sel. La présente invention est donc mise en œuvre par administration de la combinaison polyéther/carbanilide à la volaille dans une denrée alimentaire plutôt que dans l'eau de boisson. En outre, il est habituel dans le domaine de fournir à la volaille une seule source d'aliment, constituant tout l'approvisionnement alimentaire de la volaille. Donc, dans une mise en œuvre préférée de la présente invention, les combinaisons anticoccidiennes sont fournies dans une charge totale, les concentrations étant ajustées en conséquence. L'homme de l'art verra cependant que les concentrations peuvent être réajustées vers le haut si l'on désire fournir à la volaille plusieurs sources d'aliments, dont seulement l'une contient la combinaison de la présente invention.

Les ingrédients actifs des compositions de l'invention peuvent être utilisés dans une large gamme de concentrations dans les aliments administrés à la volaille. En général, pour les composants qui sont des anticoccidiens connus, les quantités maximales à utiliser selon la présente invention sont les mêmes que les valeurs maximales pour le traitement anticoccidien pour chaque composant. Les limites inférieures selon la présente invention sont généralement inférieures à celles existant pour les composés individuels, en particulier lorsque l'on utilise les composants pour minimiser les effets secondaires de l'un ou l'autre des composants séparés. En général, les compositions selon l'invention ne contiendront pas moins de 15 ppm ni plus de 25% en poids d'ingrédients actifs.

Des quantités types des antibiotiques de type polyéther déterminé dans l'alimentation finale destinée à la consommation sont les suivantes:

d'environ 20 à environ 120 ppm de monensine,

d'environ 25 à environ 100 ppm de narasine,
d'environ 35 à environ 125 ppm de lasalocide,
d'environ 25 à environ 100 ppm de salinomycine,
d'environ 5 à environ 15 ppm de A-204,
d'environ 25 à environ 100 ppm de lonomycine,
d'environ 25 à environ 100 ppm de X-206,
d'environ 50 à environ 200 ppm de nigéricine, et
d'environ 10 à environ 50 ppm de dianémycine.

Le carbanilide est généralement utilisé à une concentration d'environ 10 à environ 250 ppm, de préférence d'environ 25 à environ 100 ppm dans l'aliment pour volaille. Les quantités peuvent être ajustées vers le bas quand on utilise plus d'un polyéther ou plus d'un carbanilide. Ainsi, les compositions de l'invention sous forme de denrées alimentaires destinées à la consommation directe par les espèces aviaires à traiter contiendront normalement de 15 à 450 ppm des ingrédients actifs.

Dans un mode de réalisation préféré de la présente invention, les compositions comprennent un antibiotique de type polyéther et de la nicarbazine ou du 4,4'-dinitrocarbanilide comme seuls agents anticoccidiens.

Les compositions contenant une combinaison de nicarbazine ou de 4,4'-dinitrocarbanilide et de monensine, en particulier lorsque la monensine est sous la forme disponible dans le commerce comprenant le facteur A et une quantité mineure de facteur B, constituent un mode de réalisation particulièrement préféré de l'invention. Une denrée alimentaire préférée pour l'alimentation directe de la volaille contient d'environ 25 à environ 75 ppm de monensine et d'environ 25 à environ 80 ppm de nicarbazine ou d'environ 25 à environ 100 ppm de 4,4'-dinitrocarbanilide.

Comme les antibiotiques de type polyéther sont actifs comme agents anticoccidiens lorsqu'ils sont utilisés seuls, les compositions de l'invention sont utilisables indépendamment de la concentration exacte en carbanilide. Comme indiqué ci-dessus, certains des carbanilides présentent, lorsqu'ils sont utilisés seuls, une activité anticoccidienne. Les modes de réalisation préférés de la présente invention sont donc ceux dans lesquels le carbanilide est utilisé à une concentration qui potentialise l'activité anticoccidienne du polyéther (quand le carbanilide par lui-même ne possède pas d'activité anticoccidienne) ou à une concentration qui est synergique avec l'activité anticoccidienne du polyéther (quand le carbanilide présente également une activité anticoccidienne).

Les composés du groupe A comprennent des composés ne présentant pas d'activité anticoccidienne indépendante, aux taux types, ainsi que des composés présentant une activité anticoccidienne indépendante. On a trouvé que chacun des composés du groupe A a une action de potentialisation ou de synergie, respectivement, sur l'activité d'un antibiotique de type polyéther représentatif: la monensine. L'effet de potentialisation et de synergie des composés du groupe A est indiqué dans les tableaux I et IV.

Il est indiqué dans le brevet des EUA N° 3284433 que les composés du groupe B présentent une activité anticoccidienne. Ils sont donc utilisés de préférence en quantités qui sont synergiques vis-à-vis de l'activité anticoccidienne des polyéthers.

Il est indiqué dans le brevet allemand N° 2334355 que les composés du groupe C présentent une activité anticoccidienne. Ils sont de même utilisés de préférence en quantités qui sont synergiques vis-à-vis de l'activité anticoccidienne des polyéthers. Les résultats sur les effets des composés du groupe C sont donnés dans les tableaux I, II et III. De simples expérimentations de détermination d'intervalles de quantités en ce qui concerne les carbanilides utilisés dans la présente invention permettront à l'homme de l'art de déterminer les quantités de potentialisation ou de synergie préférées du carbanilide correspondant.

On peut utiliser pour administrer les compositions de la présente invention des denrées alimentaires pour volailles de tous types et de toutes formulations connus dans l'industrie. Les formules suivantes sont données à titre d'exemples.

Aliment de démarrage pour poulets

Ingrédients	(%)
Maïs jaune broyé	50,0
Tourteau de soja extrait au solvant et débarrassé des enveloppes (50%)	30,9
Matière grasse animale	6,5
Farine de poisson avec matières solubles (60%)	5,0
Matières solubles séchées de distillation de maïs	4,0
Phosphate dicalcique, qualité alimentaire	1,8
Carbonate de calcium (calcaire broyé)	0,8
Prémélange de vitamines TK-01 (1,03)[1]	0,5
Sel (NaCl)	0,3
Prémélange d'oligo-éléments TK-01 (1,02)[2]	0,1
Homologue hydroxylé de la méthionine	0,1
Total	100,0

Aliment de croissance pour poulets

Ingrédients	(%)
Maïs jaune broyé	57,7
Farine de soja extraite au solvant et débarrassée des enveloppes (50%)	31,7
Matière grasse animale (de suif de bœuf)	6,0
Phosphate dicalcique, qualité alimentaire	2,7
Carbonate de calcium (calcaire broyé)	0,9
Prémélange de vitamines TK-01 (1,03)[1]	0,5
Sel (NaCl)	0,2
Homologue hydroxylé de la méthionine	0,2
Prémélange d'oligo-éléments TK-01 (1,02)[2]	0,1
Total	100,0

Aliment de démarrage pour poussins de race naine

Ingrédients	(%)
Maïs jaune broyé	56,3
Farine de soja extraite au solvant et débarrassée des enveloppes (50%)	17,9
Issues de blé	10,0
Matières solubles séchées de distillation de maïs	5,0
Farine de poisson avec matières solubles	5,0
Farine de luzerne déshydratée (17%)	2,5
Phosphate dicalcique de qualité alimentaire	1,3
Carbonate de calcium	0,9
Prémélange de vitamines[1]	0,5
Sel (NaCl)	0,3
Homologue hydroxylé de la méthionine	0,2
Prémélange d'oligo-éléments	0,1
Total	100,0

Aliment de croissance pour poulets

Ingrédients	(%)
Maïs jaune broyé	73,5
Farine de soja extraite au solvant et débarrassée des enveloppes (50%)	21,9
Phosphate dicalcique de qualité alimentaire	2,5
Carbonate de calcium	1,0
Prémélange de vitamines[1]	0,5
Sel (NaCl)	0,3
Homologue hydroxylé de la méthionine	0,2
Prémélange d'oligo-éléments[2]	0,1
Total	100,0

Aliment d'engraissement de poulets

Ingrédients	(%)
Maïs jaune broyé	67,5
Avoine entière concassée	15,0
Farine de soja extraite au solvant et débarrassée des enveloppes (50%)	13,4
Phosphate dicalcique de qualité alimentaire	2,1

Carbonate de calcium	1,0
Prémélange de vitamines[1]	0,5
Homologue hydroxylé de la méthionine	0,3
Sel (NaCl)	0,2
Prémélange d'oligo-éléments[2]	0,1
Total	100,0

Aliment de démarrage pour dindes

Ingrédients	(%)
Farine de soja extraite au solvant et débarrassée des enveloppes	40,7
Maïs jaune broyé	39,7
Farine de poisson avec matières solubles	5,0
Suif de bœuf	5,0
Matières solubles séchées de distillation de maïs	2,5
Farine de luzerne déshydratée (17%)	2,5
Phosphate dicalcique de qualité alimentaire	2,5
Carbonate de calcium	1,2
Prémélange de vitamines[1]	0,5
Sel (NaCl)	0,2
Prémélange d'oligo-éléments[2]	0,1
Homologue hydroxylé de la méthionine	0,1
Total	100,0

Aliment d'engraissement pour dindes

Ingrédients	(%)
Maïs jaune broyé	71,2
Farine de soja extraite au solvant et débarrassée des enveloppes (50%)	9,9
Matières solubles séchées de distillation de maïs	5,0
Farine de luzerne déshydratée (17%)	5,0
Matière grasse animale	3,0
Farine de poisson avec matières solubles	2,5
Phosphate dicalcique de qualité alimentaire	1,7
Carbonate de calcium	0,5
Prémélange de vitamines[1]	0,5
Sel (NaCl)	0,4
Homologue hydroxylé de la méthionine	0,2
Prémélange d'oligo-éléments[2]	0,1
Total	100,0

[1] Le prémélange de vitamines fournit 3000 UI de vitamine A, 900 UCI de vitamine D, 40 mg de vitamine E, 0,7 mg de vitamine K, 1000 mg de choline, 70 mg de niacine, 4 mg d'acide pantothénique, 4 mg de riboflavine, 0,10 mg de vitamine B_{12}, 0,10 mg de biotine et 125 mg d'éthoxyquine par kilo d'aliment complet.

[2] Le prémélange d'oligo-éléments fournit 75 mg de manganèse, 50 mg de zinc, 25 mg de fer et 1 mg d'iode par kilo d'alimentation complète.

Les compositions précédentes sont typiques de l'alimentation fournie à la volaille. Des prémélanges sont couramment utilisés dans l'élevage de la volaille et les compositions de la présente invention peuvent également prendre cette forme. De tels prémélanges contiennent typiquement l'antibiotique de type polyéther, le carbanilide choisi et une substance solide pouvant être ingérée par la volaille, comme la farine de maïs, les écorces de riz, le calcaire broyé, la farine de soja, le gruau de soja, les grains séchés de distilleries, la farine d'agrumes, les issues de blé, les argiles, etc. Un tel prémélange est mélangé à d'autres substances pour constituer soit un prémélange intermédiaire, soit un aliment final.

Un prémélange type selon la présente invention est le suivant:
monensine: 45 g d'activité
un carbanilide choisi selon la présente invention: 45 g
écorces de riz: q.s. 454 g

Cette composition est soigneusement mélangée et peut être ajoutée à 1 t d'aliment terminé pour obtenir une composition selon l'invention sous la forme d'un aliment destiné à être consommé par la volaille. Les prémélanges selon l'invention contiendront normalement de 1 à 25% en poids d'ingrédients actifs.

La présente invention est essayée sur les poulets comme suit: des poussins d'une semaine sont alimentés avec un aliment médicamenteux ou un aliment témoin, typiquement pendant 1 d, avant l'infection (par gavage) avec de oocystes d'un organisme provoquant la coccidiose, généralement 750 000 oocystes de *Eimeria acervulina* et 75 000 oocystes de *Eimeria tenella*. On continue à donner aux poussins leur alimentation correspondante pendant une période de temps supplémentaire, généralement 6 d. Il y a cinq poussins par groupe et généralement deux essais par traitement. On détermine l'efficacité anticoccidienne par des chiffres attribués aux lésions. Pour déterminer ces chiffres, on sacrifie les poussins et on chiffre la sévérité des lésions sur une échelle de 0 à 4, les poussins étant exempts de lésions étant chiffrés 0, les infections extrêmement importantes étant chiffrées 4 et les degrés intermédiaires d'infection étant chiffrés 1, 2 ou 3. On fait la moyenne des chiffres de tous les poussins qui reçoivent un traitement donné.

La plupart des composés ont été essayés lors d'un essai préliminaire A; dans cet essai, la monensine était seule à 50 ppm et le dérivé de carbanilide est testé en combinaison avec de la monensine, à raison de 50 ppm chacun. Dans un essai secondaire B, la monensine et le dérivé de carbanilide sont testés chacun seul, à 50 ppm, et les deux sont testés en combinaison, chacun à 50 ppm. Des essais supplémentaires à des concentrations plus variées sont également effectués avec certains des composés.

Les résultats sont donnés dans les tableaux suivants. La concentration en monensine et en carbanilide est exprimée en parties par million (ppm) dans l'alimentation totale fournie aux poulets.

(Tableaux en pages suivantes)

Tableau I

Numéro du composé		Chiffrage des lésions			
		Eimeria acervulina		*Eimeria tenella*	
		Monensine		Monensine	
		0	50	0	50
A.3.	A 0	2,8	1,6	2,0	1,9
	50		0,7		0,9
	B 0	3,0	1,2	2,0	1,2
	50	3,0	1,2	2,5	0,7
A.4.	A 0	2,8	1,6	2,0	0,9
	50		0		0
	B 0	3,0	1,2	2,0	1,2
	50	3,0	0,9	2,4	0,6
A.5.	A 0	2,4	1,2	2,5	1,4
	50		0,3		0,4
	B 0	3,0	1,2	2,0	1,2
	50	3,0	1,1	2,2	0
A.6.	A 0	2,8	1,6	2,0	0,9
	50		1,6		0,6
	B 0	3,0	1,2	2,0	1,2
	50	2,9	0,8	2,5	0,5
A.7	A 0	2,5	1,6	2,4	2,3
	50		0,9		0,4
	B 0	3,0	1,2	2,0	1,2
	50	3,0	1,4	1,8	0,6
A.8.	A 0	3,0	1,2	2,1	0,9
	50		0,4		0,2
	B 0	3,3	1,3	3,0	2,2
	50	2,6	0,8	3,0	1,0
A.9.	A 0	3,0	1,2	2,1	0,9
	50		0,7		0,9
	B 0	3,3	1,3	3,0	2,2
	50	2,8	0,8	2,9	1,3
A.10.	A 0	2,7	1,7	3,0	1,0
	50		0,5		0,6
	B 0	3,3	1,3	3,0	2,2
	50	2,4	0,9	2,7	1,7
A.11.	A 0	3,6	1,2	3,0	1,2
	50		0,6		0,8
	B 0	3,3	1,3	3,0	2,2
	50	2,6	1,4	2,8	1,1
A.12.	A 0	2,8	1,1	2,3	1,0
	50		1,1		0,6
	B 0	3,3	1,3	3,0	2,2
	50	2,5	0,9	2,9	0,8
A.13.	A 0	3,0	1,2	2,1	0,9
	50		0,9		0,5
	B 0	3,3	1,3	3,0	2,2
	50	2,9	1,4	3,0	1,2
A.14.	A 0	3,0	1,2	2,1	0,9
	50		1,2		0,6
	B 0	3,3	1,3	3,0	2,2
	50	2,6	1,1	3,0	1,0

Tableau I (suite)

Numéro du composé		Chiffrage des lésions			
		Eimeria acervulina		*Eimeria tenella*	
		Monensine		Monensine	
		0	50	0	50
C.8.	A 0	2,7	1,7	3,0	1,0
	50		1,2		0,4
	B 0	3,3	1,3	3,0	2,2
	50	2,3	1,1	3,0	0,3
A.15.	A 0	3,2	1,5	2,4	1,9
	50		1,8		1,0
	B 0	3,3	1,3	3,0	2,2
	50	2,6	1,6	2,6	1,1
A.16.	A 0	3,0	1,1	2,6	1,0
	50		0,9		0,5
	B 0	3,3	1,3	3,0	2,2
	50	2,8	1,0	2,8	1,1
A.17.	A 0	2,8	1,4	2,6	0,8
	50		0,9		0,9
	B 0	2,6	1,0	2,5	1,5
	50	2,4	0,6	2,6	1,3
A.18.	A 0	2,8	1,4	2,6	0,8
	50		0,1		0,3
	B 0	2,6	1,0	2,5	1,5
	50	2,7	0,6	2,0	0,7
A.19.	A 0	2,8	1,4	2,6	0,8
	50		0,4		0,4
	B 0	2,6	1,0	2,5	1,5
	50	2,7	0,4	2,4	0,7
A.20.	A 0	2,8	1,4	2,6	0,8
	50		0,5		0,8
	B 0	2,6	1,0	2,5	1,5
	50	2,4	0,4	1,4	0,1
A.21.	A 0	2,5	0,9	2,4	1,7
	50		1,3		1,0
	B 0	2,6	1,0	2,5	1,5
	50	2,3	1,0	2,2	0,7
A.22.	A 0	3,2	2,3	3,0	1,8
	50		1,3		0,8
	B 0	2,6	1,0	2,5	1,5
	50	2,7	1,3	2,2	0,6
A.23.	A 0	2,6	0,6	2,7	0,9
	50		0,5		0,6
	B 0	2,6	1,0	2,5	1,5
	50	2,8	0,6	2,0	0,4
A.24.	A 0	2,5	0,9	2,4	1,7
	50		0,9		0,6
	B 0	2,6	1,0	2,5	1,5
	50	2,8	0,8	2,2	0,7
A.25.	A 0	2,7	0,6	2,7	0,9
	50		1,1		0,3
	B 0	2,6	1,0	2,5	1,5
	50	2,9	0,9	1,8	0,6

Tableau I (suite)

Numéro du composé		Chiffrage des lésions			
		Eimeria acervulina		*Eimeria tenella*	
		Monensine		Monensine	
		0	50	0	50
A.26.	A 0	2,6	0,6	2,7	0,9
	50		0,7		0,4
	B 0	2,6	1,0	2,5	1,5
	50	2,8	1,3	2,3	0,8
A.27.	A 0	2,6	0,6	2,7	0,9
	50		0,3		0,7
	B 0	2,6	1,2	2,6	1,5
	50	2,8	0,9	2,6	1,2
A.28.	A 0	2,6	0,6	2,7	0,9
	50		0,4		0,9
	B 0	2,6	1,2	2,6	1,5
	50	2,7	0,8	2,2	0,7
A.29.	A 0	2,6	0,6	2,7	0,9
	50		0,8		0,4
	B 0	2,6	1,2	2,6	1,5
	50	1,7	1,4	1,2	0,6
A.30.	A 0	2,5	0,9	2,4	1,7
	50		0,8		0,4
	B 0	2,6	1,2	2,6	1,5
	50	2,9	0,2	2,0	0,2
A.31.	A 0	2,7	1,6	2,5	1,6
	50		0,3		0,7
	B 0	2,6	1,2	2,6	1,5
	50	2,8	0,8	2,7	1,2
	B 0	2,4	1,2	2,2	1,8
	50	2,7	0,9	3,0	1,6
A.32.	A 0	2,7	1,6	2,5	1,6
	50		0,4		0,6
	B 0	2,6	1,2	2,6	1,5
	50	2,8	0,7	2,1	0,9
	B 0	2,4	1,2	2,2	1,8
	50	2,5	1,0	2,9	1,0
A.33.	B 0	2,8	1,2	2,7	1,6
	50	2,8	0,5	2,6	1,0
A.34.	B 0	2,8	1,2	2,7	1,6
	50	2,9	0,3	2,2	0,3
A.35.	B 0	2,8	1,2	2,7	1,6
	50	2,8	0,2	3,0	0,9
A.36.	B 0	2,8	1,2	2,7	1,6
	50	2,2	0	2,6	0,1
A.37.	B 0	2,8	1,2	2,7	1,6
	50	2,0	0,4	2,9	1,2
A.38.	B 0	2,8	1,2	2,7	1,6
	50	2,6	0,4	2,9	1,3
A.39.	A 0	3,6	1,6	2,8	1,2
	50		1,4		0,5
	B 0	3,6	2,0	2,9	1,3
	50	3,1	0,5	3,0	0,8

Tableau I (suite)

Numéro du composé		Chiffrage des lésions			
		Eimeria acervulina		*Eimeria tenella*	
		Monensine		Monensine	
		0	50	0	50
A.40.	A 0	3,6	1,6	2,8	1,2
	50		1,3		0,3
	B 0	3,6	2,0	2,9	1,3
	50	2,6	0,8	2,6	0,8
A.41.	A 0	3,6	1,6	2,8	1,2
	50		1,3		0,2
	B 0	3,6	2,0	2,9	1,3
	50	2,1	0	2,2	0,4
A.42.	A 0	2,7	1,6	2,6	1,6
	50		0,3		0,7
	B 0	3,6	2,0	2,9	1,3
	50	3,2	2,5	2,1	0
A.43.	A 0	2,7	1,6	2,6	1,6
	50		1,3		0,4
	B 0	3,2	1,1	1,9	0,8
	50	3,1	0,8	2,3	0,4
A.44.	A 0	3,6	1,6	2,8	1,2
	50		1,2		0,4
	B 0	3,2	1,1	1,9	0,8
	50	2,9	0,5	2,6	0,6
A.45.	A 0	3,0	0,9	2,8	0,5
	50		0,8		0,3
	B 0	3,2	1,1	1,9	0,8
	50	2,7	1,0	2,1	0,2
A.46.	A 0	3,0	0,7	2,8	0,2
	50		1,0		0,2
	B 0	3,2	1,1	1,9	0,8
	50	2,9	0,9	2,1	0,2
A.47.	A 0	2,8	1,0	3,0	1,2
	50		1,4		0,7
	B 0	3,2	1,1	1,9	0,8
	50	2,7	0,9	2,4	0,5
A.48.	A 0	2,8	1,0	3,0	1,2
	50		0,9		0,7
	B 0	3,2	1,1	1,9	0,8
	50	3,3	1,0	2,3	0,4
A.49.	A 0	3,0	0,7	2,8	0,2
	50		0,6		0,4
	B 0	3,2	1,1	1,9	0,8
	50	3,1	0,3	2,8	0,2
A.50.	B 0	2,8	1,0	1,7	0,5
	50	3,0	0	2,0	0
A.51.	B 0	2,8	1,0	1,7	0,5
	50	1,3	0	1,1	0
A.52.	B 0	2,8	1,0	1,7	0,5
	50	2,8	0	2,1	0,2

Tableau I (suite)

Numéro du composé		Chiffrage des lésions			
		Eimeria acervulina		*Eimeria tenella*	
		Monensine		Monensine	
		0	50	0	50
A.53.	A 0	2,7	1,6	2,5	1,6
	50		0,8		0,9
	B 0	2,4	1,2	2,2	1,8
	50	2,8	0,8	2,6	1,4
A.54.	A 0	3,1	2,0	2,4	0,6
	50		1,7		0,6
	B 0	2,4	1,2	2,2	1,8
	50	2,6	0,7	2,9	0,4
A.55.	B 0	2,4	1,2	2,2	1,8
	50	2,9	0,8	2,5	0,1
A.56.	B 0	2,4	1,2	2,2	1,8
	50	2,8	0,6	2,8	0,2
A.57.	A 0	2,7	1,6	2,5	1,6
	50		0,7		0,9
	B 0	2,4	1,2	2,2	1,8
	50	3,0	1,2	2,8	0,9
A.58.	A 0	2,7	1,6	2,5	1,6
	50		0,9		0,7
	B 0	2,4	1,2	2,2	1,8
	50	2,7	0,7	2,7	0,8
A.59.	A 0	2,9	0,9	2,2	1,7
	50		0,5		1,4
	B 0	2,4	1,2	2,2	1,8
	50	2,9	0,7	2,9	1,1
A.60.	A 0	2,7	1,6	2,5	1,6
	50		0,6		0,7
	B 0	2,7	1,2	2,1	2,1
	50	2,9	0,8	2,7	1,6
A.61.	A 0	3,0	1,5	2,8	1,9
	50		0,8		1,7
	B 0	2,0	0,2	2,8	1,3
	50	2,0	0,7	3,1	2,2
A.62.	B 0	2,0	0,2	2,8	1,3
	50	0,4	0	2,4	0,8
A.63.	B 0	2,0	0,2	2,8	1,3
	50	2,6	0,1	2,9	0,6
A.64.	B 0	2,0	0,2	2,8	1,3
	50	0,7	0	2,4	0,8

Tableau II

Numéro du composé		Chiffrage des lésions	
		Eimeria acervulina	*Eimeria tenella*
		Monensine	Monensine
C.1.		0 50 100	0 50 100
	0	3,1 1,3 0,2	2,0 0,5 0
	50	2,8 0,8	2,0 0,3
	100	2,1	2,1
		0 20 40 80 160	0 20 40 80 160
	0	2,9 2,6 1,2 0,4 0	2,6 2,9 2,2 0,6 0,2
	40	3,0 2,3	2,7 2,5
	80	2,7 0,2	2,6 0,5
	160	2,4	1,9
C.5.		0 20 40 80 160	0 20 40 80 160
	0	2,9 2,6 1,2 0,4 0	2,6 2,9 2,2 0,6 0,2
	40	3,0 1,0	1,4 1,7
	80	2,4 0,3	2,9 1,3
	160	3,0	2,7
C.6.		0 50 100	0 50 100
	0	3,1 1,3 0,2	2,0 0,5 0
	50	3,3 1,3	2,0 0,8
	100	2,7	2,4
		0 20 40 50 80 160	0 20 40 50 80 160
	0	2,9 2,6 1,2 0,4 0	2,6 2,9 2,2 0,6 0,2
	100	1,8	1,6
	200	1,7	2,0
C.8.		0 50 100	0 50 100
	0	3,1 1,3 0,2	2,0 0,5 0
	50	0,7	0,1
	100		
C.11.		0 50 100	0 50 100
	0	3,1 1,3 0,2	2,0 0,5 0
	50	2,6 0,2	1,9 0
	100	0,2	0,2
C.13.		0 50 100	0 50 100
	0	3,1 1,3 0,2	2,0 0,5 0
	50	0 0	0,1 0
	100	0	0,2
		0 20 40 80 160	0 20 40 80 160
	0	2,9 2,6 1,2 0,4 0	2,6 2,9 2,2 0,6 0,2
	10	2,6 1,8	3,0 1,4
	20	2,4 0,7	2,8 0,7
	40	0,8	1,6
C.58.		0 50 100	0 50 100
	0	3,1 1,3 0,2	2,0 0,5 0
	50	2,6 0,1	1,5 0
	100	2,8	0,5
		0 20 40 80 160	0 20 40 80 160
	0	2,9 2,6 1,2 0,4 0	2,6 2,9 2,2 0,6 0,2
	40	0,7	0,8
	80	2,9	2,2

Tableau II (suite)

Numéro du composé		Chiffrage des lésions	
		Eimeria acervulina	*Eimeria tenella*
		Monensine	Monensine
C.62.		0 50 100	0 50 100
	0	3,1 1,3 0,2	2,0 0,5 0
	50	2,9 1,3	1,1 0,4
	100	2,9	1,9
C.65.		0 50 100	0 50 100
	0	3,1 1,3 0,2	2,0 0,5 0
	50	3,2 0,3	1,3 0
	100	2,8	0,9
C.76.		0 50 100	0 50 100
	0	3,1 1,3 0,2	2,0 0,5 0
	50	3,0 0,8	1,9 0,2
	100	3,0	1,5
		0 20 40 80 160	0 20 40 80 160
	0	2,9 2,6 1,2 0,4 0	2,6 2,9 2,2 0,6 0,2
	40	2,1 1,5	2,6 2,4
	80	1,9 0,2	3,4 0,9
	160	2,4	2,7
C.86.		0 50 100	0 50 100
	0	3,1 1,3 0,2	2,0 0,5 0
	50	2,9 0,6	1,7 0,2
	100	3,1	1,6

Tableau III

Numéro du composé		Chiffrage des lésions	
		*Eimeria acervulina**	*Eimeria tenella**
		Monensine	Monensine
C.1.		0 20 40 80 120 160	0 20 40 80 120 160
	0	2,9 2,8 1,7 0,2 0 0	2,9 2,7 1,3 0,3 0,1 0
	40	3,1 1,0 0,1	2,4 1,3 0,6
	80	2,7 1,1 0,1	2,0 1,5 0,1
	120	2,9	2,9
	240	2,8	2,6
C.5.		0 20 40 80	0 20 40 80 120 160
	0	2,9 2,8 1,7 0,2	2,9 2,7 1,3 0,3 0,1 0
	20	2,8 2,8 1,0	3,0 2,0 0,8
	40	2,6 2,2 1,1 0,3	3,1 1,9 1,4 0,2
	80	2,9	2,6
C.58.		0 20 40 80 120 160	0 20 40 80 120 160
	0	2,9 2,8 1,7 0,2 0 0	2,9 2,7 1,3 0,3 0,1 0
	40	2,8 0,2	2,8 0
C.76.		0 20 40 80 120 160	0 20 40 80 120 160
	0	2,9 2,8 1,7 0,2 0 0	2,9 2,7 1,3 0,3 0,1 0
	40	1,5 0,2	1,9 0,2
	80	0,8 0,3	1,0 0,2
	160	3,0	2,7

* Infectés par 1 000 000 oocystes de *Eimeria acervulina* et 250 000 oocystes de *Eimeria tenella*.

Tableau IV

Numéro du composé		Chiffrage des lésions							
		*Eimeria acervulina** *Eimeria maxima** (intestinales)				*Eimeria tenella** (cæcales)			
		Monensine				Monensine			
A.1.		0	25	50	100	0	25	50	100
	0	4,9	2,8	0,3	0	3,3	3,3	0,9	0
	25	3,7	0,3	0,07		3,2	0,67	0,13	
	50	2,1	0	0		2,7	0	0,07	
	100	1,3				0,6			
A.2.		0	25	50	100	0	25	50	100
	0	5,93	3,7	2,1	0	2,83	3,1	1,2	0,47
	25	1,72	0,33	0,13		1,78	0,4	0	
	50	0,45	0	0		0,55	0,2	0	
	100	0				0			

* Infectés par 500 000 oocystes de *Eimeria acervulina*, 60 000 oocystes de *Eimeria maxima* et 40 000 oocystes de *Eimeria tenella*. Essai effectué trois fois.

On montre comme suit l'effet synergique que possèdent les carbanilides préférés de l'invention, c'est-à-dire la nicarbazine ou le 4,4'-dinitrocarbanilide seul, en combinaison avec le polyéther: on répartit des poussins d'une semaine dans des cages comportant cinq poussins et on les alimente avec un aliment médicamenteux ou témoin, typiquement pendant 1 d, avant de les infecter par des oocystes d'un organisme provoquant la coccidiose. On continue à donner aux poussins leur aliment correspondant pendant une certaine période de temps, typiquement 7 d. En général, on effectue trois à six essais par traitement. On détermine typiquement l'efficacité anticoccidienne en chiffrant les lésions, mais on utilise dans un grand nombre d'essais d'autres mesures de l'efficacité. Pour déterminer le chiffrage des lésions, on sacrifie les poussins et on chiffre la sévérité des lésions sur une échelle de 0 à 4, les poussins exempts de lésions étant chiffrés 0, les infections extrêmement importantes étant chiffrées 4 et les degrés intermédiaires d'infection étant chiffrés 1, 2 ou 3. On fait la moyenne des chiffrages de tous les poussins qui ont reçu un traitement donné.

Dans les essais où les résultats sont donnés avec des lettres en indice supérieur, les données non suivies par une lettre commune sont différentes sur le plan significatif ($P \leqslant 0{,}05$).

Les résultats des essais sont les suivants.

Essai 1: *Eimeria acervulina* (souche FS-254), inoculé avec 200 000 oocystes

Chiffrage des lésions

		Monensine
	ppm	0	100
Nicarbazine	0	$3{,}16^{c}$	$1{,}58^{b}$
	125	$1{,}60^{b}$	0^{a}

Essai 2: *Eimeria tenella* (souche FS 226), inoculé avec 100 000 oocystes

Chiffrage des lésions

		Monensine
	ppm	0	100
Nicarbazine	0	$3{,}16^{c}$	$1{,}09^{b}$
	125	$1{,}24^{b}$	$0{,}18^{a}$

Essai 3: *Eimeria acervulina* (souche FS-254), inoculé avec 40 000 oocystes

Chiffrage des lésions

	Monensine		
ppm	0	60	100
Nicarbazine 0	$3,36^{e}$	$0,95^{c}$	$0,80^{c}$
60	$1,05^{cd}$	0^{a}	0^{a}
100	$0,50^{b}$		

Essai 4: *Eimeria acervulina* (souche FS-254), inoculé avec 200 000 oocystes

Chiffrage des lésions

	Monensine	
ppm	0	100
Nicarbazine 0	$3,45^{c}$	$1,70^{b}$
75	$2,95^{c}$	0^{a}

Essai 5: *Eimeria tenella* (souche FS-257), inoculé avec 100 000 oocystes

Chiffrage des lésions

	Monensine	
ppm	0	100
Nicarbazine 0	$3,46^{c}$	$1,40^{b}$
125	$1,20^{b}$	$0,15^{a}$

Essai 6: *Eimeria acervulina* (souche FS-254), inoculé avec 1 000 000 oocystes

Chiffrage des lésions

	Monensine		
ppm	0	60	100
Nicarbazine 0	$3,45^{c}$	$1,85^{c}$	$1,15^{b}$
60	$2,95^{d}$	$0,50^{a}$	$0,11^{a}$
100	$3,00^{d}$		

Essai 7: Combinaison de *Eimeria acervulina* et de *Eimeria maxima* (culture FS-266), 500 000 oocystes

*Chiffrage des lésions**

	Monensine			
ppm	0	40	80	120
Nicarbazine 0	$5,2^{c}$	$1,8^{b}$	$0,5^{a}$	$0,1^{a}$
40	$1,8^{b}$	$0,4^{a}$	$0,4^{a}$	
80	$1,1^{ab}$	$0,3^{a}$		

* Le chiffre des lésions est déterminé à trois endroits, aux portions antérieure, moyenne et postérieure de l'intestin grêle, chiffré de 0 à 4 sur chaque section et exprimé comme le total.

Essai 8: Combinaison de *Eimeria acervulina* (souche FS-254), 250 000 oocystes, et de *Eimeria tenella* (souche FS-257), 50 000 oocystes

Un groupe de poussins est sacrifié au bout de 5 d; l'autre groupe est utilisé pour évaluer la production d'oocystes, puis est sacrifié au bout de 7 d.

Chiffrage des lésions intestinales au bout de 5 d (Eimeria acervulina)

	Monensine						
ppm	0	20	40	60	80	100
Nicarbazine 0	$3,05^{f}$			$2,90^{f}$	$2,00^{e}$	$1,21^{cd}$
20		$2,86^{f}$	$1,90^{de}$	$1,20^{cd}$	$0,55^{abc}$	
40		$1,15^{c}$	$0,92^{bc}$	$0,75^{abc}$	0^{a}	
60	$2,05^{e}$	$1,00^{bc}$	$0,65^{bc}$	$0,30^{ab}$		
80	$0,75^{abc}$	$0,65^{abc}$	$0,10^{a}$			
100	$0,66^{abc}$					

Chiffrage des lésions cæcales au bout de 7 d (Eimeria tenella)

	Monensine						
ppm	0	20	40	60	80	100
Nicarbazine 0	$3,70^{f}$			$1,50^{cde}$	$1,13^{bcd}$	$1,50^{cde}$
20		$1,63^{de}$	$1,20^{bcd}$	$1,40^{cde}$	$0,40^{a}$	
40		$1,00^{bc}$	$0,70^{ab}$	$0,60^{ab}$		
60	$1,83^{e}$	$1,10^{bcd}$	$0,70^{ab}$	$0,40^{a}$		
80	$1,60^{cde}$	$0,80^{ab}$				
100	$1,50^{cde}$					

*Passage moyen d'oocystes/oiseau (× 10⁶)**

	Monensine					
ppm	0	20	40	60	80	100
Nicarbazine 0	64,8			40,9	53,3	1,1
20		64,6	55,6	7,5	2,0	
40		17,1	22,9	8,7	0,7	
60	66,8	7,3	4,4	0,9		
80	42,9	1,4	4,7			
100	18,7					

* Pour une période de 48 h, en commençant le 5e jour après l'inoculation et en continuant jusqu'au moment où ils sont sacrifiés.

Essai 9: Eimeria acervulina (souche FS-273) inoculé avec 1 150 000 oocystes

Chiffrage des lésions

	Monensine			
ppm	0	25	50	100
Nicarbazine 0	$3,6^{f}$	$3,3^{f}$	$2,4^{e}$	$1,6^{d}$
25	$3,6^{f}$	$3,2^{f}$	$0,6^{b}$	
50	$3,6^{f}$	$1,1^{c}$	$0,1^{a}$	
100	$1,8^{d}$			

Gain de poids moyen pour les survivants (g)

	Monensine			
ppm	0	25	50	100
Nicarbazine 0	$126,7^{a}$	$159,6^{c}$	$193,3^{de}$	$183,4^{d}$
25	$142,7^{b}$	$188,3^{d}$	$212,9^{fg}$	
50	$159,1^{c}$	$203,7^{ef}$	$216,8^{fg}$	
100	$188,3^{d}$			
(témoins non infectés et non traités = 219 g)				

Moyenne alimentation/gain

	Monensine			
ppm	0	25	50	100
Nicarbazine 0	$2,23^{d}$	$1,96^{bc}$	$1,62^{a}$	$1,60^{a}$
25	$2,04^{c}$	$1,64^{a}$	$1,49^{a}$	
50	$1,89^{b}$	$1,50^{a}$	$1,50^{a}$	
100	$1,61^{a}$			
(témoins non infectés et non traités = $1,49^{a)}$)				

*Indices anticoccidiens d'ensemble**

	Narasine			
ppm	0	25	50	100
Nicarbazine 0	1,38 (0)	1,68 (22)	2,09 (52)	2,17 (58)
25	1,49 (8)	1,91 (39)	2,52 (84)	
50	1,62 (17)	2,39 (75)	2,66 (94)	
100	2,16 (57)			
[témoins non infectés et non traités = 2,74 (100)]				

* Indice = [taux de croissance et de survie]-[chiffrage moyen des lésions/X]; où: X = 4/[0,25 × le taux moyen de croissance et de survie des témoins non infectés et non traités].

Taux de croissance et de survie = [poids du poussin à la fin/poids du poussin au début], corrigé en fonction de la mortalité due à des causes autres que la coccidiose. Moyenne de cinq essais par traitement.
Le nombre entre parenthèses est le pourcentage d'activité anticoccidienne optimal, c'est-à-dire [indice du groupe infecté traité-indice des témoins infectés]/[indice du groupe non infecté et non traité-indice des témoins infectés] × 100.

Essai 10: Eimeria acervulina (souche FS-254), inoculé avec 250 000 oocystes

Chiffrage des lésions

	Monensine		
ppm	0	50	100
Nicarbazine 0	$2,38^{e}$	$1,36^{cd}$	$0,73^{abc}$
60	$1,80^{de}$	$0,44^{ab}$	$0,17^{a}$
120	$1,00^{bc}$		

*Passage moyen d'oocystes/poussin (× 10⁶)**

	Monensine		
ppm	0	50	100
Nicarbazine 0	37,4	14,8	16,0
60	44,5	0,7	2,1
120	44,5		

* Pendant une période de 24 h, en commençant le 5e jour après l'inoculation et en poursuivant jusqu'à ce que l'animal soit sacrifié le 6e jour.

Essai 11: Eimeria tenella (souche FS-286), inoculé avec 125 000 oocystes

Mortalité attribuable à la coccidiose (%)

	Monensine			
ppm	0	25	50	100
Nicarbazine 0	32^{d}	24^{cd}	8^{ab}	0^{a}
25	16^{bc}	0^{a}	0^{a}	
50	4^{ab}	0^{a}	0^{a}	
100	0^{a}			
(témoins non infectés non traités = 0^{a})				

Gain de poids moyen des survivants (g)

	Monensine			
ppm	0	25	50	100
Nicarbazine 0	153,4[a]	165,8[ab]	198,7[cd]	220,3[de]
25	185,6[ef]	242,5[ef]	227,9[e]	
50	224,2[e]	246,4[ef]	244,4[ef]	
100	237,8[ef]			
(témoins non infectés non traités = 258,2[f])				

Gain de poids moyen chez les survivants (g)

	Narasine			
	0	25	50	
Nicarbazine 0	172,2[a]	243,4[c]	239,1[c]	
25	198,4[b]	238,1[c]	234,1[c]	
50	231,7[c]	238,7[c]	244,9[c]	
(témoins non infectés non traités = 239,7[c])				

Moyenne alimentation/gain

	Monensine			
ppm	0	25	50	100
Nicarbazine 0	*	1,64[cd]	1,68[d]	1,53[bc]
25	1,79[d]	1,41[a]	1,44[a]	
50	1,50[abc]	1,43[c]	1,42[a]	
100	1,44[ab]			

* Pas de résultats en raison de la mortalité qui se produit dans tous les essais.

Moyenne alimentation/gain

	Narasine			
	0	25	50	
Nicarbazine 0	1,88[b]	1,51[a]	1,48[a]	
25	1,75[b]	1,57[a]	1,51[a]	
50	1,57[a]	1,56[a]	1,49[a]	
(témoins non infectés non traités = 1,58[a])				

Chiffrage moyen des lésions cæcales par poussin

	Monensine			
ppm	0	25	50	100
Nicarbazine 0	3,9[e]	3,8[de]	3,3[d]	0,8[ab]
25	3,8[de]	2,1[c]	0,8[ab]	
50	3,3[d]	0,4[a]	0,3[a]	
100	1,3[b]			

Chiffrage moyen des lésions cæcales par poussin

	Narasine			
	0	25	50	
Nicarbazine 0	3,8[d]	2,7[c]	1,5[b]	
25	3,5[d]	0,6[a]	0,2[a]	
50	2,5[c]	0,3[a]	0[a]	

*Indices anticoccidiens d'ensemble**

	Monensine			
ppm	0	25	50	100
Nicarbazine 0	0,80 (0)	1,08 (13)	1,75 (43)	2,56 (80)
25	1,34 (24)	2,54 (79)	2,69 (85)	
50	2,07 (58)	2,88 (94)	2,93 (96)	
100	2,70 (86)			
[témoins non infectés non traités = 3,01 (100)]				

* Pour la méthode de calcul, voir essai 9.

*Indices anticoccidiens d'ensemble**

	Narasine			
	0	25	50	
Nicarbazine 0	1,36 (0)	2,24 (55)	2,40 (65)	
25	1,92 (35)	2,85 (93)	2,80 (90)	
50	2,43 (67)	2,86 (94)	2,92 (98)	
[témoins non infectés non traités = 2,96 (100)]				

* Pour la méthode de calcul, voir l'essai 9.

Essai 12: *Eimeria tenella* (souche FS-226-A-204R, souche cultivée en présence de 15 ppm de A-204 pendant 13 générations avant son utilisation dans cette expérience), inoculé avec 130 000 oocystes

Mortalité attribuable à la coccidiose

	Monensine		
ppm	0	25	50
Nicarbazine 0	13,3[b]	6,7[a]	6,7[a]
25	0[a]	0[a]	0[a]
50 0[a]	0[a]	0[a]	
(témoins non infectés non traités = 0[a])			

Essai 13: *Eimeria acervulina* (souche FS-254), inoculé avec 1 000 000 oocystes

Gain de poids moyen des survivants (g)

	Narasine		
	0	25	50
Nicarbazine 0	147,3[a]	186,7[c]	199,0[cd]
25	157,3[ab]	196,9[cd]	205,5[de]
50	162,6[b]	215,9[e]	200,7[d]
(témoins non infectés non traités = 217,1[e])			

Moyenne alimentation/gain

	Narasine		
	0	25	50
Nicarbazine 0	2,09[c]	1,82[b]	1,62[a]
25	1,81[b]	1,57[a]	1,51[a]
50	1,96[bc]	1,54[a]	1,53[a]
(témoins non infectés non traités = 1,59[a])			

Chiffrage moyen des lésions intestinales par poussin

	Narasine		
	0	25	50
Nicarbazine 0	3,4[d]	2,6[c]	2,1[c]
25	3,6[d]	1,4[b]	0,3[a]
50	3,3[d]	0,6[a]	0,1[a]

*Indices anticoccidiens d'ensemble**

	Narasine		
	0	25	50
Nicarbazine 0	1,58 (0)	2,02 (38)	2,23 (57)
25	1,61 (3)	2,36 (68)	2,62 (91)
50	1,76 (16)	2,59 (88)	2,60 (89)
[témoins non infectés non traités = 2,73 (100)]			

* Pour la méthode de calcul, voir l'essai 9.

Essai 14: Eimeria acervulina (souche FS-273), inoculé avec 780 000 oocystes

Gain de poids moyen des survivants (g)

	Salinomycine		
	0	25	50
Nicarbazine 0	155,3[a]	170,2[ab]	199,7[cd]
25	164,5[ab]	210,1[de]	204,3[de]
50	180,0[bc]	209,7[de]	209,6[de]
(témoins non infectés non traités =226,8[e])			

Moyenne alimentation/gain

	Salinomycine		
	0	25	50
Nicarbazine 0	1,80[d]	1,72[bcd]	1,63[abcd]
25	1,78[cd]	1,56[abcd]	1,50[ab]
50	1,68[abcd]	1,53[abc]	1,43[a]
(témoins non infectés non traités = 1,42[a])			

Chiffrage moyen des lésions intestinales par poussin

	Salinomycine		
	0	25	50
Nicarbazine 0	3,9[d]	3,7[d]	2,9[bc]
25	3,9[d]	2,1[b]	0,2[a]
50	3,7[cd]	0,1[a]	0[a]

*Indices anticoccidiens d'ensemble**

	Salinomycine		
	0	25	50
Nicarbazine 0	1,54 (0)	1,70 (15)	2,04 (45)
25	1,60 (6)	2,23 (61)	2,54 (89)
50	1,77 (21)	2,57 (91)	2,60 (94)
[témoins non infectés non traités = 2,67 (100)]			

* Pour la méthode de calcul, voir l'essai 9.

Essai 15: Eimeria acervulina (souche FS-273), inoculé avec 780 000 oocystes

Gain de poids moyen des survivants (g)

	Lonomycine		
	0	25	50
Nicarbazine 0	145,7[a]	162,4[abc]	179,5[cde]
25	154,0[ab]	184,3[de]	198,6[ef]
50	171,8[bcd]	195,9[ef]	212,7[f]
(témoins non infectés non traités = 210,9[f])			

Moyenne alimentation/gain

	Lonomycine		
	0	25	50
Nicarbazine 0	1,89[d]	1,68[bc]	1,57[ab]
25	1,80[cd]	1,55[ab]	1,49[a]
50	1,68[bc]	1,46[a]	1,46[a]
(témoins non infectés non traités = 1,43[a])			

Chiffrage moyen des lésions intestinales par poussin

	Lonomycine		
	0	25	50
Nicarbazine 0	3,3[d]	3,1[d]	1,9[c]
25	2,8[d]	2,1[c]	0,7[b]
50	2,3[c]	0,5[b]	0[a]
(témoins non infectés non traités = 0)			

*Indices anticoccidiens d'ensemble**

		Lonomycine		
		0	25	50
Nicarbazine	0	1,61 (0)	1,77 (16)	2,12 (48)
	25	1,76 (15)	2,14 (50)	2,48 (83)
	50	1,97 (35)	2,49 (83)	2,62 (96)
	[témoins non infectés non traités = 2,66 (100)]			

* Pour la méthode de calcul, voir l'essai 9.

Essai 16: Eimeria tenella (souche FS-226-A204R), inoculé avec 130 000 oocystes

Mortalité attribuable à la coccidiose

		A204		
		0	50	100
Nicarbazine	0	13,3[b]	6,7[a]	0[a]
	50	0[a]	0[a]	0[a]
	100	0[a]	0[a]	0[a]
	(témoins non infectés non traités = 0[a])			

Gain de poids moyen des survivants (g)

		A204		
		0	50	100
Nicarbazine	0	200,9[ab]	190,2[a]	225,7[bc]
	50	235,5[c]	243,4[c]	241,6[c]
	100	232,8[c]	227,2[bc]	236,2[c]
	(témoins non infectés non traités = 256,3[c])			

Moyenne alimentation/gain

		A204		
		0	50	100
Nicarbazine	0	1,75[c]	1,74[bc]	1,63[abc]
	50	1,50[a]	1,49[a]	1,48[a]
	100	1,54[ab]	1,67[abc]	1,51[a]
	(témoins non infectés non traités = 1,48[a])			

Chiffrage moyen des lésions cæcales par poussin

		A204		
		0	50	100
Nicarbazine	0	3,8[e]	3,1[e]	2,3[d]
	50	1,9[d]	0,5[bc]	0[a]
	100	0,8[c]	0,1[ab]	0[a]

*Indices anticoccidiens d'ensemble**

		A204		
		0	50	100
Nicarbazine	0	1,42 (0)	1,71 (20)	2,25 (57)
	50	2,42 (70)	2,70 (90)	2,79 (96)
	100	2,53 (78)	2,65 (86)	2,72 (91)
	[témoins non infectés non traités = 2,85 (100)]			

* Pour la méthode de calcul, voir l'essai 9.

L'essai suivant est effectué sur des dindes de deux semaines élevées normalement.

Essai 17: Eimeria meleagrimitis (souche FS-230-MR, passe N° 7)

*Mortalité attribuable à la coccidiose**

		Monensine					
		0	40	60	80	100	120
Nicarbazine	0	6,2		6,2	0	0	0
	40		0	0			
	60	6,2	0	0			
	80	6,2					
	100	0					
	120	0					
	(témoins non infectés non traités = 0)						

* Il n'y a pas de différences significatives parmi les traitements $p < 0,05$.

Gain de poids moyen des survivants (g)

		Monensine					
		0	40	60	80	100	120
Nicarbazine	0	100,7[ab]		118,8[bcd]	124,8[cd]	134,1[de]	140,3[de]
	40		135,8[de]	164,6[f]			
	60	98,8[ab]	150,4[ef]	169,3[ef]			
	80	95,7[a]					
	100	99,2[ab]					
	120	112,4[abc]					
	(témoins non infectés non traités = 221,6[g])						

Moyenne alimentation/gain

		Monensine					
		0	40	60	80	100	120
Nicarbazine	0	2,42^{fgh}		2,17^{def}	2,16^{def}	2,07^{de}	2,00^{bcd}
	40		2,04^{cde}	1,80^{bc}			
	60	2,63^{h}	1,90^{bcd}	1,77^{b}			
	80	2,55^{gh}					
	100	2,53^{gh}					
	120	2,29^{efg}					
(témoins non infectés non traités = 1,77$^{a)}$)							

*Rapport de croissance et de survie**

		Monensine					
		0	40	60	80	100	120
Nicarbazine	0	1,35 (0)		1,42 (11)	1,53 (30)	1,59 (39)	1,61 (44)
	40		1,59 (40)	1,71 (59)			
	60	1,34 (0)	1,64 (48)	1,71 (60)			
	80	1,33 (0)					
	100	1,42 (12)					
	120	1,48 (22)					
[témoins non infectés non traités = 1,95 (100)]							

* Rapport de croissance et de survie = [poids de la volaille à la fin/poids de la volaille au début], corrigé en fonction de la mortalité due à des causes autres que la coccidiose.
Résultats exprimés comme la moyenne de quatre essais par traitement.
Les nombres entre parenthèses sont le pourcentage d'activité anticoccidienne optimale, c'est-à-dire [rapport de croissance et de survie du groupe infecté traité-rapport de croissance et de survie des témoins infectés]/[rapport de croissance et de survie du groupe non infecté et non traité-rapport de croissance et de survie du groupe non infecté et non traité-rapport de croissance et de survie des témoins infectés] × 100.

Les essais supplémentaires suivants sont effectués sur des poulets comme décrit ci-dessus.

Essai 18: Eimeria acervulina (souche FS-254), inoculé avec 1 000 000 oocystes

Chiffrage des lésions

		Lasalocide			
	ppm	0	25	50	100
Nicarbazine	0	2,7^{ef}	2,4^{cdef}	2,7^{def}	1,6^{bc}
	25	2,8^{f}	2,3^{bcdef}	1,0^{ab}	
	50	2,0^{bcde}	1,7^{bcd}	0,1^{a}	
	100	2,0^{bcde}			

*Passage moyen d'oocystes/poussin (× 10^6)**

		Lasalocide			
	ppm	0	25	50	100
Nicarbazine	0	51^{ab}	92^{ab}	93^{ab}	112^{ab}
	25	152^{b}	10^{ab}	12^{ab}	
	50	83^{ab}	15^{ab}	5^{a}	
	100	44^{ab}			

* Pour une période de 24 h, 120-144 h après l'inoculation.

Essai 19: Eimeria tenella (souche FS-257), inoculé avec 200 000 oocystes

Chiffrage des lésions

		Lasalocide			
	ppm	0	25	50	100
Nicarbazine	0	4,0^{c}	4,0^{c}	3,9^{c}	3,6^{c}
	25	3,9^{c}	3,4^{c}	2,5^{b}	
	50	3,6^{c}	1,9^{ab}	1,6^{a}	
	100	2,0^{ab}			

*Passage moyen d'oocystes/poussin (× 10^6)**

		Lasalocide			
	ppm	0	25	50	100
Nicarbazine	0	25^{ab}	51^{c}	49^{c}	20^{ab}
	25	31^{b}	13^{ab}	<1^{a}	
	50	5^{a}	0^{a}	0^{a}	
	100	0^{a}			

* Pour une période de 24 h, 144-168 h après l'inoculation.

Essai 20: Combinaison de *Eimeria acervulina* (souche FS-254), 300 000 oocystes, et de *Eimeria tenella* (souche FS-287), 88 000 oocystes

Essai 21: *Eimeria tenella* (souche FS-283), 125 000 oocystes

Chiffrage des lésions

	Monensine			
	ppm	25	50	100
4,4'-Dinitrocarbanilide	0	$2,8^{fg}$	$2,1^{cdefg}$	$0,7^{ab}$
	50		$1,1^{abcd}$	
	100	$2,4^{defg}$		

Essai 23: *Eimeria acervulina* (750 000 oocystes)

Chiffrage des lésions

	ppm	0	25	50	100
Nicarbazine	0	3,07	3,20	1,68	0,48
	25	2,43	0		
	50	0			
	100	0			

Essai 24: *Eimeria tenella* (75 000 oocystes)

		A 32887 (K41)			
	ppm	0	25	50	100
Nicarbazine	0	1,73	2,0	0,9	0,22
	25	1,87	0,2		
	50	0,6		0	
	100	0,67			

Essai 22: Combinaison de *Eimeria acervulina* (souche FS-280), 430 000 oocystes, et de *Eimeria tenella* (souche FS-260), 43 000 oocystes

Chiffrage des lésions

		intestinales (*Eimeria acervulina*) / cæcales (*Eimeria tenella*)			
		Monensine			
	ppm	0	25	50	100
4,4'-Dinitrocarbanilide	0	$2,1^{fg}/3,9^{g}$	$1,9^{efg}/3,9^{g}$	$1,7^{efg}/2,7^{efg}$	$0,7^{abcd}/1,7^{bcde}$
	50			$0^{a}/0,1^{a}$	
	100	$0,3^{ab}/1,1^{abcd}$			

Chiffrage des lésions

		intestinales (*Eimeria acervulina*) / cæcales (*Eimeria tenella*)					
		Monensine					
	ppm	0	25	50	75	100	125
4,4'-Dinitrocarb-anilide	0	$2,6^{d}/4,0^{f}$	$2,3^{d}/3,9^{f}$	$1,5^{c}/2,5^{e}$	$0,7^{b}/1,2^{cd}$	$0,2^{a}/0,4^{ab}$	$0,3^{a}/0,7^{abc}$
	25	$2,6^{d}/3,9^{f}$	$0,8^{b}/2,2^{e}$	$0,2^{a}/0,3^{a}$	$0^{a}/0^{a}$	$0^{a}/0^{a}$	
	50	$0,9^{b}/3,6^{f}$	$0^{a}/0,2^{a}$	$0^{a}/0^{a}$	$0^{a}/0^{a}$		
	75	$0,2^{a}/2,3^{e}$	$0^{a}/0^{a}$	$0^{a}/0^{a}$			
	100	$0^{a}/1,6^{d}$	$0^{a}/0,1^{a}$				
	125	$0^{a}/1,0^{bcd}$					