



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203176
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 26 10 77
(21) (PV 6980-77)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 27 10 76
(13541/76) Švýcarsko
(40) Zveřejněno 30 05 80
(45) Vydáno 15 10 83

(51) Int. Cl.³
A 01 N 33/04

(72)
Autor vynálezu

MEYER ALFRED dr., BASILEJ a
KOCHER CLEMENS dr., THERWIL (Švýcarsko)

(73)
Majitel patentu

CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Prostředky k potírání kokcidiózy

1

Vynález se týká prostředků k potírání kokcidiózy, které obsahují jako účinné látky aminoalkany, a jejich použití k potírání kokcidiózy a helminthiózy.

Kokcidióza je u četných užitkových zvířat, zejména u drůbeže, jednou z nejvíce rozšířených chorob. Je vyvolávána parazitními protózami radu Eimeria, jako například Eimeria tenella, Eimeria brunetti, Eimeria maxima, Eimeria necatrix, Eimeria acervulina, atd. Zvířata napadená kokcidiózou vykazují špatné hmotnostní přírůstky, doprovázené krvácením do střev a vylučováním krve v exkrementech. Při těžkém napadení vede kokcidióza k vysoké úmrtnosti drůbeže. Proto má pro chov drůbeže velký význam, že jsou k dispozici vhodné prostředky k potírání této choroby.

Zvláště výhodná metoda k potírání kokcidiózy spočívá v tom, že se usmrcují oocysty vyloučené hospodářskými zvířaty. Oocysty se vylučují s výkalem infikovaných zvířat a jsou životaschopné dlouhou dobu, takže tvoří stálý zdroj nových infekcí.

Rovněž často se vyskytujícími onemocněními užitkových zvířat jsou helminthiózy. Jsou způsobovány parazitními helminthy, jako je například škrkavka prasečí (Ascaris suum), škrkavka slepičí (Ascaridia galli) a škrkavka psí (Toxocara canis). Adulty hel-

2

minthů napadají hlavně zažívací ústrojí hospodářských zvířat, jejich předešlá stadia, larvy pak putují ve svém vývojovém cyklu do jiných orgánů, jako jsou například plíce a játra. Jiné druhy helminthů napadají místo zažívacího traktu jiné orgány, jako jsou například plíce, srdce, ledviny a krev.

Vajíčka škrkavkovitých odcházející s výkaly hospodářských zvířat jsou chráněna tlustou slupkou a jsou velmi odolná vůči nepříznivým vlivům prostředí, jako je například sucho nebo chlad, jakož i vůči mnoha chemikáliím. Vajíčka mohou za vhodných podmínek přetrvávat několik let a představují nejobtížněji potíratelná vývojová stadia helminthů. Zamezení novým infekcím v důsledku přijímání vajíček červů má však podstatný význam, vzhledem k tomu, že zvláště mladá zvířata jsou při silném napadení značně poškozována.

Nyní bylo zjištěno, že aminoalkany obecného vzorce I,



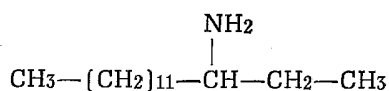
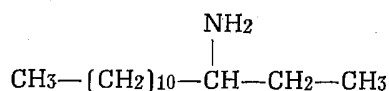
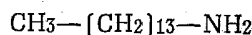
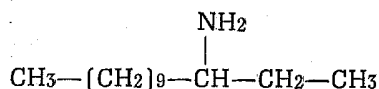
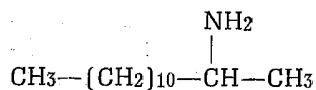
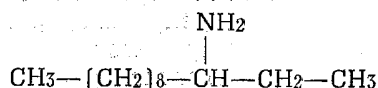
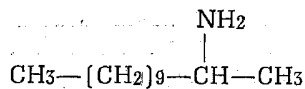
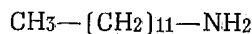
v němž znamená

R₁ alkylový zbytek s 5 až 14 atomy uhlíku a

R₂ vodík nebo alkylový zbytek s 1 až 11 atomy uhlíku, přičemž v případě, že R₂ znamená methylovou skupinu, znamená symbol R₁ pouze alkylovou skupinu s 5 až 9 atomy uhlíku, jsou účinné jak proti oocystám kokcií, tak i proti vajíčkům škrkavkovitých škrkavky prasečí (*Ascaris suum*), škrkavky slepičí (*Ascaridia galli*) nebo škrkavky psí (*Toxocara canis*), přičemž je nutno zdůraznit zejména vynikající účinek proti oocystám kokcií.

Vůči oocystám kokcií stejně tak jako vůči vajíčkům škrkavkovitých se ukázaly jako zvláště účinné zejména sloučeniny vzorce I, v němž znamená R₁ n-alkylový zbytek se 7 až 14 atomy uhlíku a R₂ vodík nebo alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž v případě, že R₂ znamená methylovou skupinu, znamená R₁ pouze n-alkylový zbytek se 7 až 9 atomy uhlíku, a z nich pak především takové, ve kterých R₁ znamená n-alkylový zbytek s 9 až 13 atomy uhlíku a R₂ vodík, methylovou nebo ethylovou skupinu, přičemž v případě, že R₂ znamená methyl, znamená R₁ pouze n-nonyl.

Zvláště výraznou antikokciální a ovolarvicidní účinnost vykazují sloučeniny, ve kterých R₁ znamená n-alkylový zbytek s 9 až 12 atomy uhlíku a R₂ methylovou nebo ethylovou skupinu, přičemž v případě, že R₂ znamená methyl, znamená R₁ pouze n-nonyl, nebo R₁ znamená n-alkylový zbytek s 11 až 13 atomy uhlíku a R₂ vodík, zejména pak následující sloučeniny:



Sloučeniny vzorce I je možno připravit například známými postupy nebo analogicky podle těchto postupů reakcí aldehydu nebo ketonu s formamidem a kyselinou mravenčí (Organic Reactions V, Ed. John Wiley and Sons, 1949, 301 až 330; J. Org. Chem. 33, 1968, 1647—1649) nebo s hydroxylaminhydrochloridem v alkalickém roztoku a katalytickou redukcí získaného oximu (J. Org. Chem. 37, 1972, 335 až 336, J. Chem. Soc. /C/, 1966).

Příklad 1

Příprava 2-aminotridekanu

a) 70 g methylundecylketonu se přidá ke 250 ml formamidu. Směs se zahřívá za stálého míchání na 160 °C. Během 24 hodin se přikape 40 ml kyseliny mravenčí. Reakční směs se ochladí, vylije se na led, provede se extrakce etherem a etherický extrakt se vysuší síranem sodným. Po oddestilování etheru se olejovitý zbytek destiluje ve vakuu. Získá se 60 g 2-formamidotridekanu. Bod varu 145 až 155 °C/1,3 Pa.

b) 60 g 2-formamidotridekanu se zahřívá ve 400 ml 2N kyseliny chlorovodíkové 6 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom ochladí na ledové lázni, zalkalizuje se koncentrovaným roztokem hydroxidu sodného, provede se extrakce etherem a etherický extrakt se vysuší síranem sodným. Po oddestilování etheru se zbytek destiluje ve vakuu. Získá se 40 g 2-aminotridekanu. Bod varu 68 až 71 °C/6,7 Pa.

Příklad 2

Výroba 2-aminotridekanu

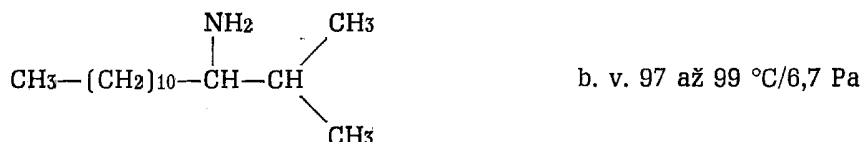
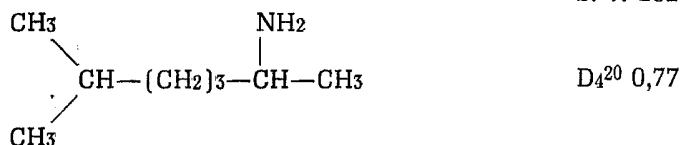
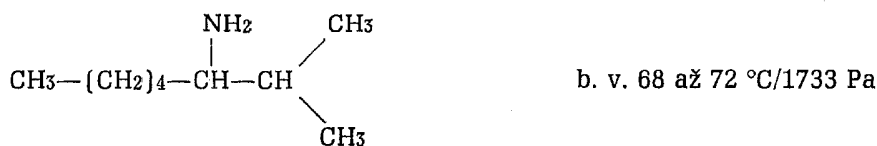
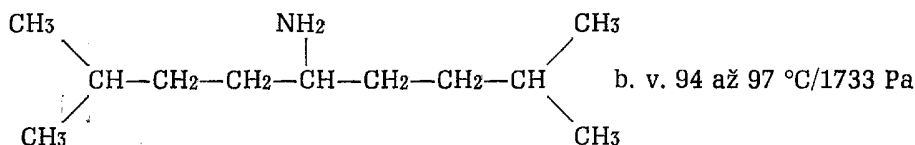
a) Roztok 40 g methylundecylketonu a 18 gramů hydroxylaminhydrochloridu ve 200 mililitrech ethanolu, 60 ml vody a 10 g hydroxidu sodného se zahřívá 5 hodin k varu pod zpětným chladičem a potom se reakční směs ochladí. Po oddestilování ethanolu ve vakuu se k reakční směsi přidá voda, provede se extrakce etherem a etherický extrakt se vysuší síranem sodným. Po oddestilování etheru se pevný zbytek destiluje ve vakuu. Získá se 40 g 2-tridekanonoximu.

Po překrystalování v etheru: bod tání 51 až 53 °C.

b) 20 g 2-tridekanonoxidu se redukuje ve 200 ml absolutního ethanolu pomocí 2 g 5% paládía na uhlí. Získá se 16 g 2-aminotridekanu. Bod varu 82 až 87 °C/1,3 Pa.

Analogickým způsobem jako podle shora uvedených metod se vyrobí následující sloučeniny:

$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$n_{\text{D}}^{20.5}$ 1,4508
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	$n_{\text{D}}^{20.5}$ 1,4489
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_3$	b. t. 74 až 75 °C
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	b. v. 102 až 105 °C/1866 Pa
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	b. v. 145 až 147 °C/1866 Pa
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{11}-\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	b. v. 158 až 159 °C/1866 Pa
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_3$	b. v. 85 až 87 °C/1866 Pa
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	b. v. 100 až 105 °C/1866 Pa
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	b. v. 74 až 75 °C/1866 Pa
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	b. v. 85 až 87 °C/1866 Pa
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	b. v. 84 až 87 °C/1866 Pa
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_9-\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	b. v. 132 až 136 °C/1866 Pa
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	b. v. 70 až 73 °C/1,3 Pa
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_3$	b. v. 50 až 60/6,7 Pa
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_9-\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_3$	b. v. 124 °C/2666 Pa
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{11}-\text{NH}_2$	b. t. 28 až 30 °C (b. v. 64 až 66 °C/6,7 Pa)



Příprava antikokcidiárních a ovo-larvicidních prostředků podle vynálezu se provádí o sobě známým způsobem důkladným smísením a rozemletím účinných látek vzorce I s vhodnými nosnými látkami, popřípadě za přídavku dispergátorů nebo rozpouštědel inertních vůči účinným látkám. Účinné látky se mohou vyskytovat a používat v následujících formách zpracování:

pevné formy zpracování:

popraš, posyp, granulát, obalovaný granulát, impregnovaný granulát a homogenní granulát;

ve vodě dispergovatelné koncentráty účinné látky:

prášková směs

kapalné formy zpracování:

roztoky, pasty (emulze).

Velikost částic nosných látek činí pro popraše a práškové směsi účelně až asi 0,1 mm a pro granuláty 10 až 500 μ (0,01 až 0,5 mm).

Testování antikokcidiárního účinku na oocystách *Eimeria tenella*

Kuřata se infikují oocystami čistého kmeny *Eimeria tenella*. 7 dnů po infekci se kuřata usmrtí a z části tlustého střeva (Cae-

cum) se odeberou oocysty potřebné pro pokus a několikrát se promyjí vodou z vodovodu.

Za účelem spolurace se oocysty uchovávají po dobu 4 týdnů v roztoku dvojchromanu draselného.

Ošetření se provádí suspendováním oocyst v čerstvě připravených vodných zředěných přípravcích, které byly získány z prostředků zhotovených podle galenických principů. Bezprostředně po expozici trvající 60 minut v třepacím aparátu se oocysty několikanásobným promytím vodou z vodovodu zbaví kapaliny, ve které se provádělo ošetření.

Hodnota sporulace se určí mikroskopicky. Za účelem kontroly účinku se vždy 5 kuřat ve stáří 2 týdnů infikuje 100 000 shora uvedeným způsobem ošetřenými oocystami na jedno zvíře a po 12 dnech se provede sekce. Jako parametry účinku slouží mortalita, krev ve výkalech, produkce oocyst a poškození střeva.

Testy se provádějí se sporulovanými (exposice asi 1/2 hodiny po získání, spolurace po ošetření) a nesporulovanými oocystami (sporulace před ošetřením). Pokusy ukazují, že účinné látky mají vynikající účinnost vůči oocystám kokcií.

U kuřat, která byla infikována ošetřenými oocystami, se nedalo zjistit žádné ovliv-

nění jejich zdravotního stavu. Prakticky nedocházelo k produkci oocyst.

Podle metody popsané ve shora uvedeném

testu byly zkoušeny následující účinné látky v koncentraci 2,5 %:

účinná látka	mortalita	krvácení	střevní léze	procentuální snížení oocyst*)
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{11}-\text{NH}_2$	0	žádné	žádné	100
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{NH}_2$	0	žádné	žádné	100
$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	0	žádné	žádné	> 99
$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_9-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	0	žádné	žádné	> 99
$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	0	žádné	slabé	> 99
kontrola (infikováno)	2/5	silné	silné	0**)
kontrola (neinfikováno)	0	žádné	žádné	100

*) vztaženo na produkci oocyst infikované kontroly

**) vyloučené oocysty na 1 g výkalu: 1 600 000.

Testování ovicidního účinku na vajíčkách škrkavky prasečí (*Ascaris suum*)

Vajíčka získaná z konce vejcovodu škrkavky prasečí (*Ascaris suum*) se suspendují ve vodě z vodovodu a získaná suspenze se nastříká na podložní sklíčko v množství asi 5000/cm² a nechá se vyschnout.

Pro testy s vajíčky neobsahujícími zárodek se pak provádí ošetření pomocí testovaných látek. Pro pokusy s vajíčky obsahujícími zárodek se podložní sklíčko s ulpívajícími vajíčky za účelem embryonace uchovávají po dobu 5 týdnů při teplotě 25 °C v otevřených miskách, ve kterých se týdně 5krát vyměňuje voda z vodovodu.

Za účelem ošetření se látky zpracované podle galenických norem zředí vodou z vodovodu a podložní sklíčko obsazené vajíčky se postříká dávkou 200 ml/m².

Jako kontrola slouží samotná voda z vodovodu, jakož i rozpouštědla používaná pro přípravu prostředků, tensidy atd. v odpovídajících vodných zředěních.

Po uschnutí se podložní sklíčko umístí na 5 týdnů do misek s vodou z vodovodu. Prvního dne se za účelem odstranění testovaných látek voda 5krát vymění a později se vyměňuje 5krát týdně.

Při následující kontrole účinku při testu na vajíčkách bez zárodku se mikroskopicky určí procentický podíl vajíček se zárodkem, při testu s vajíčky obsahujícími zárodek se určuje procentní podíl intaktní embryonace.

Pokusy ukazují, že účinné látky mají velmi dobrou účinnost proti vajíčkům škrkavky prasečí (*Ascaris suum*).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Prostředky k potírání kokcidiózy působením na vyloučené oocysty, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I,



v němž znamená

R₁ alkylový zbytek s 5 až 14 atomy uhlíku a

R₂ vodík nebo alkylový zbytek s 1 až 11 atomy uhlíku, přičemž v případě, že R₂ zna-

mená methylovou skupinu, znamená symbol R₁ pouze alkylovou skupinu s 5 až 9 atomy uhlíku,

2. Prostředky podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, v němž znamená R₁ n-alkylový zbytek se 7 až 14 atomy uhlíku a R₂ vodík nebo alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž v případě, že R₂ znamená methylovou skupinu, znamená R₁ pouze n-alkylový zbytek se 7 až 9 atomy uhlíku.

3. Prostředky podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, v němž

znamená R_1 n-alkylový zbytek s 9 až 13 atomy uhlíku a R_2 vodík, methyl nebo ethyl, přičemž v případě, že R_2 znamená methyl, znamená R_1 pouze n-nonyl.

4. Prostředky podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, v němž znamená R_1 n-alkylový zbytek s 9 až 12 atomy uhlíku a R_2 methyl nebo ethyl, při-

čemž v případě, že R_2 znamená methyl, znamená R_1 pouze n-nonyl.

5. Prostředky podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, v němž znamená R_1 n-alkylový zbytek s 11 až 13 atomy uhlíku a R_2 vodík.

6. Prostředky podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahují jako účinnou látku 1-dodecylamin.