

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 146388 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 3943/78

(22) Indleveringsdag: 06 sep 1978

(24) Løbedag: 19 jan 1977

(41) Alm. tilgængelig: 06 sep 1978

(44) Fremlagt: 26 sep 1983

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 0202/77

(30) Prioritet: 20 jan 1976 CH 634/76 26 nov 1976 CH 14920/76

(51) Int.Cl.³: C 07 D 241/52
A 23 K 1/16

(71) Ansøger: *CIBA-GEIGY AG; 4002 Basel, CH.

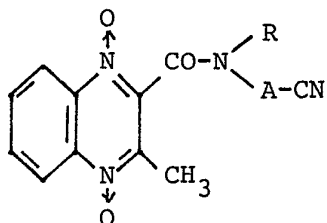
(72) Opfinder: Wolfgang *Schmid; CH, Walter *Basler; CH, Urs *Burckhardt; CH.

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor ApS

(54) Quinoxalin-di-N-oxid-derivater som fodertilsætningsmiddel for svin

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte quinoxalin-di-N-oxid-derivater med vækstfremmende virkning som fodertilsætningsmiddel for svin.

De nye quinoxalin-di-N-oxid-derivater svarer til den almene formel



(I)

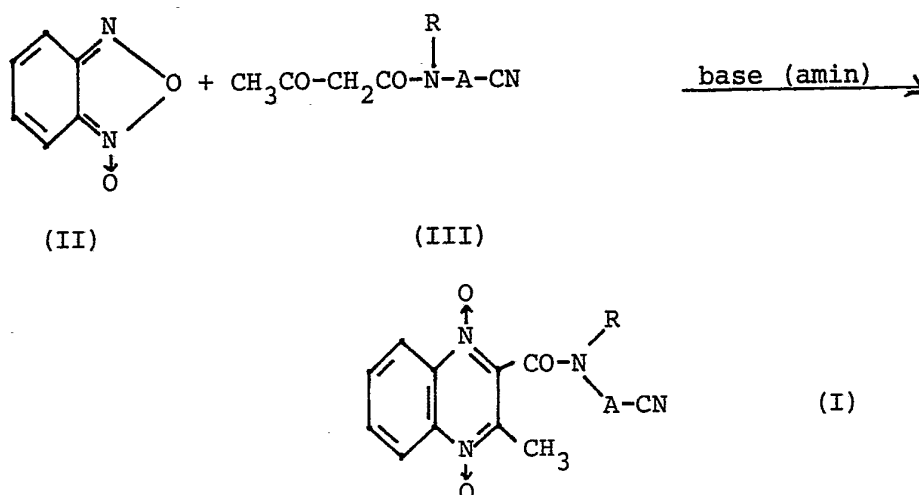
DK 146388 B

hvor R betyder hydrogen, alkyl med 1 til 12 carbonatomer, cyanoalkyl med 1 til 4 carbonatomer i alkylidenen eller allyl, og A står for et ligekædet eller forgrenet alkylenbroled med 1 til 4 carbonatomer.

Ved alkyl skal forstås følgende grupper: methyl, ethyl og de isomere af propyl-, butyl-, pentyl-, hexyl-, heptyl-, octyl-, nonyl-, decyl-, undecyl- og dodecylgrupperne.

Forbindelserne med formlen I kan fremstilles ved kendte fremgangsmåder (sml. tysk offentliggørelseskrift nr. 1.670.935).

Omsætningen kan gengives ved følgende formelskema



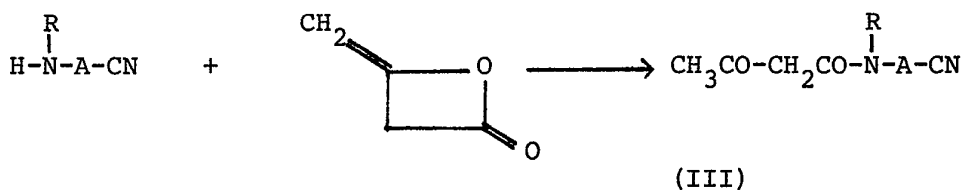
Den gennemføres i overfor reaktionsdeltagerne inerte organiske opløsningsmidler, såsom alkoholer, acetonitril, dimethylformamid, tetrahydrofuran, dioxan, benzen, toluen eller methylcellosolve (ethylen-glycolmonoethylether), fortrinsvis i methanol, idet det er fordelagtigt, hvis det anvendte reaktionsmedium om muligt er i vandfri tilstand.

Reaktionen sker ved temperaturer mellem 0 og 70°C, fortrinsvis ved 30 til 50°C.

Fremgangsmåden gennemføres under tilstedeværelse af baser. På tale som sådanne kommer aminer, fortrinsvis primære aminer, samt ammoniak.

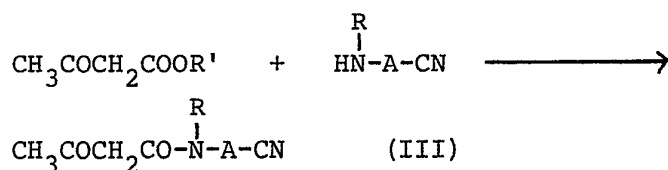
En særlig fordelagtig udførelsesform for syntesen af forbindelserne med formlen I består i, at man omsætter det i det første trin ved reaktion af aminonitril med diketenen som udgangsstof opnåede acet- eddikesyreamid med formlen III in situ med benzofuroxanet med form- len II til den ønskede forbindelse med formlen I.

De til fremstillingen af de omhandlede forbindelser med formlen I anvendte udgangsstoffer med formlen III er dels nye, dels kendte. De kan fås ved i og for sig kendte fremgangsmåder af aminer og di- ketenen (sml. Houben-Weyl 7/4, s. 234, og 8 s. 658).



Fremstillingen af udgangsforbindelsen gennemføres ved temperaturer mellem -15 og 30°C , fortrinsvis mellem -10 og 0°C . Omsætningen sker i organiske opløsningsmidler. Som sådanne kommer alkoholer, såsom ethanol eller isopropanol, fortrinsvis methanol, i betragtning. Det er fordelagtigt at gennemføre reaktionen i vandfrit medium.

Som yderligere fremstillingsfremgangsmåde for udgangsstofferne med formlen III er følgende syntese almindelig kendt:



udvindingen af benzofuroxan med formlen III er beskrevet i "Organic Syntheses IV", side 74.

Det omhandlede fodertilsætningsmiddel med formlen I har gode vækst- fremmende egenskaber hos svin.

Forbindelser, som ligner de omhandlede forbindelser med formlen I, er allerede kendte fra DE-offentliggørelsesskrift nr. 1.670.935 og DE-offentliggørelsesskrift nr. 2.035.480. De omhandlede forbindelser med formlen I er de kendte forbindelser alment overlegne og udmærker

sig i sammenligning med disse særligt ved en bedre vækstfremmende og foderudnyttende virkning.

Særligt vækstfremmende egenskaber har følgende forbindelser:

1,4-dioxido-3-methyl-quinoxalin(2)-N-(2'-cyanoethyl)-carboxylsyreamid,
 1,4-dioxido-3-methyl-quinoxalin(2)-N-(cyanomethyl)-carboxylsyreamid,
 1,4-dioxido-3-methyl-quinoxalin(2)-N-(1'-cyanoisopropyl)-carboxylsyreamid,
 1,4-dioxido-3-methyl-quinoxalin(2)-N-(3'-cyanopropyl)-carboxylsyreamid,
 1,4-dioxido-3-methyl-quinoxalin(2)-N-(4'-cyanobutyl)-carboxylsyreamid,
 1,4-dioxido-3-methyl-quinoxalin(2)-N-(methyl)-N-(2'-cyanoethyl)-carboxylsyreamid.

De virksomme stoffer med formlen I eller blandinger, som indeholder disse, kan sættes til foderet eller drikkevandet eller være indeholdt i såkaldte foderforblandinger.

Eftervisning af den vækstfremmende virkning.

En gruppe på 8 ungsvin (4 ♂ og 4 ♀) blev fodret med et normalfoder indeholdende 17,6% råprotein og 3,4% råfibre under tilsætning af 50 ppm 1,4-dioxido-3-methyl-quinoxalin(2)-N-(2'-cyanoethyl)-carboxylsyreamid (eksempel 1) i 28 dage. Den gennemsnitlige begyndelsesvægt af de enkelte forsøgsdyr var ved forsøgets begyndelse ca. 9 kg. Efter forsøgets afslutning blev dyrene vejjet enkeltvis, og foderforbruget blev bestemt gruppevis. Til kontrol blev der gennemført et parallelforsøg med samme forsøgsarrangement under anvendelse af det samme foder uden det virksomme stof.

Resultat:

Stof	Daglig vægtforøgelse 1)		Foderudnyttelsesindex 1)2)	
	abs.	rel.	abs.	rel.
(Kontrol)	231 g	100%	1,90	100%
Forbindelsen fra eksempel 1	305 g	132%	1,69	88,9%

1) Talangivelser i gennemsnitsværdier.

2) kg forbrugt foder pr. kg vægtforøgelse.

De omhandlede forbindelsers bedre vækstfremmende og foderudnyttende virkning i forhold til de kendte analoge forbindelser illustreres i nedenstående forsøg.

Dyremateriale: Ungsvin med en vægt på ca. 11 kg (ikke adskilt efter køn).

Foder: Som eneste foder anvendes foder nr. 513 CRA, hvis sammensætning anføres i det følgende.

Som forsøgsforbindelser anvendes 1,4-dioxido-3-methylquinoxalin(2)-N-(2'-cyanoethyl)-carboxylsyreamid, der betegnes som forbindelse A, og som er fremstillet ifølge nedenstående eksempel 2. Som sammenligningsforbindelse anvendes 1,4-dioxido-3-methylquinoxalin(2)-(2'-hydroxyethyl)-carboxylsyreamid, som er kendt fra DE-offentliggørelsesskrift nr. 2.035.480, og som betegnes forbindelse B.

Fire grupper med fire forsøgsdyr i hver gruppe fodres med foderet nr. 513 CRA tilsat 25 ppm forbindelse A eller forbindelse B i 49 dage. Dyrenes vægt bestemmes ved forsøgets begyndelse og afslutning samt efter 28 dages forløb, og foderforbruget bestemmes gruppevis til samme tidspunkter.

Til kontrol gennemføres et parallelforsøg på samme måde under anvendelse af det samme foder uden tilsætning af forsøgsforbindelse.

Resultat:

Behandling	28 dage				49 dage			
	Vægtforøgelse 1)		Foderudnyttelse 2)		Vægtforøgelse 1)		Foderudnyttelse 2)	
	absolut	relativ	absolut	relativ	absolut	relativ	absolut	relativ
Kontrol	221	100	2,18	100	348	100	2,08	100
Forbindelse A	256	116	1,86	85	376	108	1,90	91
Forbindelse B	239	108	1,99	91	358	103	2,01	97

1) Gennemsnitlig daglig vægtforøgelse i g.

2) Kg forbrugt foder pr. kg vægtforøgelse.

- Dyremateriale: Ungsvin med en vægt på ca. 10 kg (adskilt efter køn).
- Foder: I 56 dage gives udelukkende foder nr. 513 CRA og derefter udelukkende foder nr. 539 CRA, hvis sammensætning er anført i det følgende.

Der anvendes samme forsøgsforbindelser som umiddelbart ovenfor.

Fire grupper på fire forsøgsdyr (to ♂ og to ♀) fodres i 140 dage med foderet nr. 513 CRA og foderet nr. 539 CRA under tilsætning af 25 ppm forbindelse A eller forbindelse B. Dyrenes vægt bestemmes ved forsøgets begyndelse og afslutning samt 56 dage efter forsøgets start, og foderforbruget bestemmes til de samme tidspunkter. Til kontrol gennemføres et parallelforsøg på samme måde under anvendelse af samme foder uden tilsætning af forsøgsforbindelser.

Resultat:

Behandling	56 dage				140 dage			
	Vægtforøgelse 1)		Foderudnyttelse 2)		Vægtforøgelse 1)		Foderudnyttelse 2)	
	absolut	relativ	absolut	relativ	absolut	relativ	absolut	relativ
Kontrol	349	100	2,20	100	523	100	2,75	100
Forbindelse A	381	109	2,02	92	553	106	2,61	95
Forbindelse B	360	103	2,12	96	533	102	2,70	98

1) Gennemsnitlig daglig vægtforøgelse i g.

2) Kg forbrugt foder pr. kg vægtforøgelse.

Fodersammensætning:

Nr. 513 CRA:	Byg	34,0%
	Majs	13,0%
	Bygflager	5,0%
	Havreflager	5,0%
	Hvedeklid	22,0%
	Sojaskrot (44)	9,0%
	Gær	1,0%
	Fiskemel	5,0%
	Fedt	3,0%
	Ca-carbonat	1,1%
	Benmel	0,5%
	Monocalciumphosphat	0,5%
	NaCl, ioderet	0,4%
	Præmix UFA nr. 37	<u>0,5%</u>
		100%

Nr. 539 CRA:	Byg	35,0%
	Hvede	15,0%
	Majs	15,2%
	Melasse	3,0%
	Hvedeklid	10,0%
	Græsmel	3,0%
	Sojaskrot (44)	10,0%
	Fiskemel	3,0%
	Kød-benmel (40)	2,5%
	Ca-carbonat	0,5%
	Monocalciumphosphat	0,3%
	NaCl, ioderet	0,3%
	Præmix UFA nr. 37	0,2%
	Fedt	<u>2,0%</u>
		100%

Opfindelsen illustreres nærmere i de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1.

1,4-Dioxido-3-methyl-quinoxalin(2)-N-(2'-cyanoethyl)-carboxylsyreamid.

Til en opløsning af 23,8 g N-2-cyanoethyl-aceteddikesyreamid i 80 ml methanol sætter man portionsvis 19,2 g benzofuroxan og tillæder der-

efter i 2 timer over KOH tørret ammoniak, idet man i begyndelsen ved lejlighedsvis køling holder temperaturen af den hurtigt mørkfarvede opløsning under 45°C . Efter at reaktionsvarmedannelsen er klinget af, holder man temperaturen af reaktionsblandingen på $40-45^{\circ}\text{C}$ og omrører efter endt ammoniaktilledning ved samme temperatur i endnu 10-12 timer. Reaktionsproduktet udskilles som beigefarvede krystaller. Man omrører, frafiltrerer under sugning og udvasker med koldt methanol. Det opnåede rene, krystallinske 1,4-dioxido-3-methyl-quinoxalin(2)-N-(2'-cyanoethyl)-carboxylsyreamid smelter ved $198-199^{\circ}\text{C}$. Det kan omkrystalliseres fra dimethylformamid/ethanol.

Eksempel 2.

1,4-Dioxido-3-methyl-quinoxalin(2)-N-(2'-cyanoethyl)-carboxylsyreamid.

Til en opløsning af 80 ml methanol og 9,9 g aminopropionitril drypper man under omrøring ved -10 til 0°C 11,8 g frisk destilleret diketeten, man lader blandingen nå stuetemperatur og omrører yderligere 2 timer ved 35°C . Til den nu foreliggende opløsning af N-2'-cyanoethyl-aceteddikesyreamid sætter man portionsvis 19,2 g benzofuroxan og tilleder derefter i 8 timer over KOH tørret ammoniak, idet man i begyndelsen ved lejlighedsvis køling holder temperaturen af den hurtigt mørkfarvede opløsning under 45°C . Efter at reaktionsvarmedannelsen er klinget ud, holder man temperaturen af reaktionsblandingen på $40-45^{\circ}\text{C}$ og omrører efter endt ammoniaktilledning ved samme temperatur i endnu 10-12 timer. Reaktionsproduktet udskilles som beigefarvede krystaller. Man afkøler, frafiltrerer under sugning og udvasker med koldt methanol. Det opnåede rene, krystallinske 1,4-dioxido-3-methyl-quinoxalin(2)-N-(2'-cyanoethyl)-carboxylsyreamid smelter ved $198-199^{\circ}\text{C}$. Det kan omkrystalliseres fra dimethylformamid/ethanol.

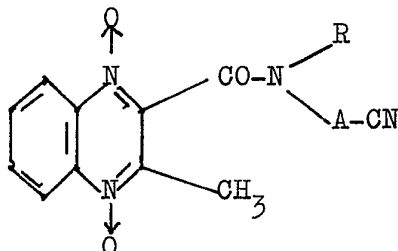
Eksempel 3.

Aceteddikesyre-N-cyanomethylamid.

Til en opløsning af 400 ml methanol og 56 g frisk destilleret amino-acetonitril drypper man under omrøring ved -10 til 0°C 92 g ligeledes frisk destilleret diketeten, man lader blandingen nå stuetemperatur og omrører endnu 2 timer ved 35°C i vandbad. På rotationsfordamper afdestillerer man opløsningsmidlet, og man opslæmmer den faste remanens i kold ether. Efter frafiltrering under sugning får man det farveløse, krystallinske aceteddikesyre-N-cyanomethylamid i ren form med smeltepunktet $63-65^{\circ}\text{C}$.

De følgende forbindelser blev fremstillet analogt med de i eksemplerne 1 og 2 beskrevne fremgangsmåder:

Tabel over forbindelser.



Nr.	R	A	Fysiske data
1	H	-CH ₂ -	214 - 215°C
2	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	204 - 206°C
3	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	157 - 159°C
4	H	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	175 - 177°C
5	H	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	166 - 168°C
6	-CH ₂ -CH ₂ -CN	-CH ₂ -CH ₂ -	206 - 208°C
7	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH ₂ -	156 - 157°C
8	H	-(CH ₂) ₃ -	157 - 159°C
9	H	-(CH ₂) ₄ -	166 - 168°C
10	H	$\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	223 - 224°C
11	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	
12	-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	n _D ²⁸ 1,558
13	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -	
14	H	$\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	197 - 198°C
15	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	n _D ²⁸ 1,566

Eksempel 4.Fodertilførsningsmiddel:

Til fremstilling af færdigfoder à 6000 vægtdele med a) 25 ppm, b) 50 ppm, c) 200 ppm, d) 400 ppm blev følgende foderblandinger fremstillet:

- | | | |
|----|----------------|--|
| a) | 0,15 vægtdele | af en af forbindelserne ifølge formel I, |
| | 49,85 vægtdele | bolus alba, |
| | 150,0 vægtdele | standardfoder til fjerkræ, svin eller drøvtyggere |
| | | |
| b) | 0,30 vægtdele | af en af forbindelserne ifølge formel I, |
| | 44,70 vægtdele | bolus alba, |
| | 5,0 vægtdele | kiselsyre, |
| | 150,0 vægtdele | standardfoder til fjerkræ, svin eller drøvtyggere |
| | | |
| c) | 1,2 vægtdele | af en af forbindelserne ifølge formel I, |
| | 43,8 vægtdele | bolus alba, |
| | 5,0 vægtdele | kiselsyre, |
| | 150,0 vægtdele | standardfoder til fjerkræ, svin eller drøvtyggere |
| | | |
| d) | 2,4 vægtdele | af en af forbindelserne ifølge formel I, |
| | 47,6 vægtdele | bolus alba. |
| | 150,0 vægtdele | standardfoder til fjerkræ, svin eller drøvtyggere. |

De virksomme stoffer blandes enten direkte med bærestofferne eller op-suges i bærestofferne, f.eks. opløst i chloroform. Derefter formaler man til ønsket partikelstørrelse på f.eks. 5-10 mikron. Disse foderforblandinger blandes med 5800 vægtdele standardfoder eller forarbejdes til 6000 vægtdele færdigdrikkevand.

Desuden kan færdigfoderblandingerne pelleteres (foderpiller).

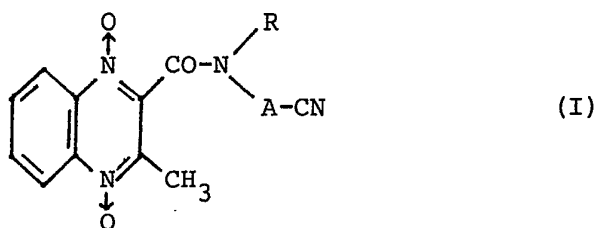
De omhandlede virksomme stoffer med formlen I sættes til dyrenes foder eller drikkevand i mængder på 1 til 500 ppm, beregnet på den samlede mængde foder henholdsvis drikkevand, enten direkte eller i form af en forblanding.

Egnede forblandinger består f.eks. af en blanding af det virksomme stof med kaolin, kalk, aluminiumoxid, formalede muslingeskaller, bolus alba, aerosol, stivelse eller lactose. Til fremstilling af en

foderblanding blandes den fornødne mængde forblanding (præmix) grundigt med den tilsvarende mængde af et i handelen værende standardfoder.

P A T E N T K R A V.

1. Quinoxalin-di-N-oxid-derivater til anvendelse som fodertilsætningsmiddel for svin, k e n d e t e g n e t ved, at quinoxalin-di-N-oxid-derivaterne er forbindelser med formlen



hvori R betyder hydrogen, alkyl med 1 til 12 carbonatomer, cyanoalkyl med 1 til 4 carbonatomer i alkylidenen eller allyl, og A står for et ligekædet eller forgrenet alkylenbroled med 1 til 4 carbonatomer.

2. Derivat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er 1,4-dioxido-3-methyl-quinoxalin(2)-N-(2'-cyanoethyl)-carboxylsyreamid.

3. Derivat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er 1,4-dioxido-3-methyl-quinoxalin(2)-N-(cyanomethyl)-carboxylsyreamid.

4. Derivat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er 1,4-dioxido-3-methyl-quinoxalin(2)-N-(1'-cyanoisopropyl)-carboxylsyreamid.

5. Derivat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er 1,4-dioxido-3-methyl-quinoxalin(2)-N-(3'-cyanopropyl)-carboxylsyreamid.

6. Derivat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er 1,4-dioxido-3-methyl-quinoxalin(2)-N-(4'-cyanobutyl)-carboxylsyreamid.

7. Derivat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er

1,4-dioxido-3-methyl-quinoxalin(2)-N-(methyl)-N-(2'-cyanoethyl)-
carboxylsyreamid.

Fremdragne publikationer:

DE offentliggørelsesskrifter nr. 1620114, 2035480
GB patent nr. 1223720.