



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

195508 ✓

(11)

(B1)

/22/ Přihlášeno 02 08 77  
/21/ /PV 5118-77/

(40) Zveřejněno 31 05 79

(45) Vydáno 15 05 82

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 241/36

(75)

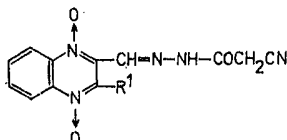
Autor vynálezu

HEBKÝ JAROMÍR dr. ing. CSc., LUPÍNEK VLADIMÍR, SOVA MILAN, PRAHA,  
ŠEVČÍK BOHUMIL doc. MVDr. DrSc., POHOŘÍ-CHOTOŮN a BROŽ JIŘÍ ing.,  
JÍLOVÉ u Prahy

## (54) Kyanacetylhydrazony 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu

1

Vynález se týká kyanacetylhydrazonů 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu obecného vzorce I,



/I/

kde substituent  $R^1$  značí atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Některé acylhydrazony 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu a jeho derivátů jsou známé /americký patent č. 3 433 871, britský patent č. 2 102 770, čs. autorské osvědčení č. 189 915/. Nyní bylo zjištěno, že kyanacetylhydrazony podle vynálezu, které jsou nové, vedle účinků na grampozitivní i gramnegativní mikroorganismy, mají výrazné kokcidiostatické účinky a obzvláště mají vynikající účinek jako stimulatory růstu hospodářských zvířat a příznivý účinek na jejich celkový zdravotní stav.

Předností látek podle vynálezu oproti známým, v praxi používaným neantibiotickým stimulatorům růstu hospodářských zvířat je, že jsou podstatně méně toxické.

2

Tak byly experimentálně souběžně porovnány toxické účinky kyanacetylhydrazonu 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu podle vynálezu /látka A/ se známým karbomethoxyhydrazonem 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu /látka B/ v pokuse u krysích samců o hmotnosti 190 až 240 g v 10členných skupinách.

Látky byly podávány ve formě vodné 2,5% suspenze s arabskou gumou. Byla podávána dávka 500 mg/kg /2 ml/ vždy v 9 hodin a ve 13 hodin, tj. denní dávka 1 g/kg, po dobu 5 dnů za sebou, tj. bylo podáno 10 dávek. Tabulka 1 ukazuje hynutí zvířat s údajem celkového množství podané látky, po kterém zvířata uhynula. Je patrné, že látka A podle vynálezu je podstatně méně toxická než látka B. Ve skupině látky B uhynula všechna zvířata, kdežto po látce A pouze 2 krysy z 10 zvířat. Zvířata byla pozorována ještě 5 dnů po poslední aplikaci.

Byl proveden pokus o stanovení  $LD_{50}$  látky A na krysích samicích plemene Wistar o hmotnosti 140 až 160 g, ve skupinách po 10 zvířatech. Látka A byla podávána p.o. jednorázově ve formě 20% suspenze v Dorfmannově činidle. Akutní toxicitu se nepodařilo stanovit, protože nebylo možno zvýšit dávky zkoušené látky nad 5 500 mg/kg. Je tedy  $LD_{50}$  5 500 mg/kg p.o.

T a b u l k a 1

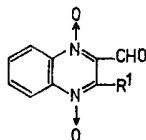
Hynutí zvířat po celkové  
dávce v g/kg per os

| Krysa č. | Látka B | Krysa č. | Látka A |
|----------|---------|----------|---------|
| 1        | 2,5     | 1        | -       |
| 2        | 1,5     | 2        | -       |
| 3        | 2,0     | 3        | -       |
| 4        | 5,0     | 4        | -       |
| 5        | 2,0     | 5        | -       |
| 6        | 2,0     | 6        | -       |
| 7        | 3,0     | 7        | -       |
| 8        | 3,0     | 8        | 4,5     |
| 9        | 4,0     | 9        | -       |
| 10       | 3,0     | 10       | 5,0     |

V řadě pokusů u brojlerů, selat a prasat bylo jednoznačně prokázáno, že látky podle vynálezu výrazně stimulují celkovou užitečnost hospodářských zvířat, především zvyšují přírůstky živé hmotnosti, zlepšují využití krmných směsí, omezují výskyt průjmů u selat a přispívají ke zlepšení zdravotního stavu. Látky podle vynálezu lze s výhodou použít také k prevenci a terapii salmonelozy a dysenterie u prasat a jiných hospodářských zvířat, případně v kombinaci s jinými léčivy.

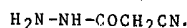
Látky se mohou aplikovat buď samotné, nebo ve směsi s obvykle používanými nosiči, pomocnými látkami a doplňky, ve formách obvyklých pro veterinární účely a výživu zvířat, s výhodou ve formě koncentrátů a premixů pro krmné směsi.

Látky podle vynálezu se dají připravit řadou o sobě známých metod pro přípravu hydrazonů. Tak např. 2-formylchinoxalin-1,4-dioxid obecného vzorce II.



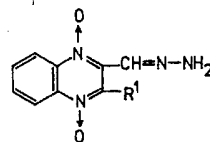
/II/

kde R¹ má význam uvedený vpředu, nebo jeho funkčně obměněný derivát, např. acetal, se uvede v reakci s kyanacetylhydrazinem vzorce



Reakce se výhodně provádí ve vhodném inertním organickém nebo anorganickém rozpouštědle nebo zředovadle nebo v jejich směsích, jako jsou např. alifatické nebo aromatické uhlovodíky, popřípadě halogenované, jako benzen, toluen, chlorbenzen, dichlormethan, chloroform, karboxylové kyseliny, jako např. kyselina mravenčí, octová, nebo alifatické alkoholy, jako je methanol, ethanol, popřípadě za přidavku organické nebo anorganické kyseliny, jako kyseliny mravenčí, octové, chlorovodíkové, p-toluen-sulfonové apod. nebo jejich směsí. Reakce probíhá dostatečně rychle již při teplotě místnosti, avšak je možno ji provádět jak při nižší, tak při vyšší teplotě, jako např. při teplotě varu reakční směsi. Reakční doba závisí na použitých výchozích látkách, reakčním prostředí a teplotě a činí několik minut až 24 hodin. Výtěžky jsou až téměř kvantitativní.

Jiný vhodný způsob výroby látek podle vynálezu spočívá v reakci hydrazonu 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu obecného vzorce III



/III/

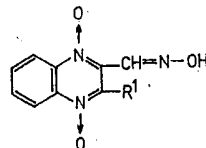
kde R¹ má význam uvedený vpředu, s vhodným reaktivním derivátem kyseliny kyanooctové, jako je např. halogenid nebo ester, zvláště halogenovaný fenylester, v inertním organickém nebo anorganickém rozpouštědle nebo zředovadle, nebo v jejich směsi, při teplotě -20 až +100 °C.

Příprava výchozích látek obecného vzorce III je popsána v popisu vynálezu k čs. autorskému osvědčení č. 189 915.

Příprava reaktivních derivátů kyseliny kyanooctové je obecně známa z literatury, nebo ji lze provést známými postupy.

Jiný způsob výroby látek obecného vzorce I spočívá v reakci hydrazonu obecného vzorce III s chloracetylchloridem v přítomnosti anorganické nebo organické báze, s výhodou terciární dusíkaté báze, ve vhodném inertním organickém nebo anorganickém rozpouštědle a následující reakci s kyanidem alkalického kovu.

Další způsob výroby látek obecného vzorce I pozůstává v reakci oximu 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu obecného vzorce IV,



/IV/

kde R¹ má význam uvedený vpředu, s kyanacetylhydrazinem v prostředí vodné minerální kyseliny, s výhodou 30 až 98% vodné kyseliny sírové, za zvýšené teploty, výhodně při 20 až 100 °C.

Následující příklady blíže osvětluji vynález, avšak nijak jeho rozsah neomezuji.

## P ř í k l a d 1

Kyanacetylhydrazon 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu

15,2 g /0,08 mol/ 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu se rozpustí ve 150 ml ethanolu a přidá 7,9 g /0,08 mol/ kyanacetylhydrazinu /teplota tání 105 až 107 °C/ a míchá se při teplotě místnosti 4 hodiny. Potom se produkt odsaje /18,4 g, 85 %/. Po překrytí z dimethylformamidu se získají žluté krystaly o teplotě tání 250 až 260 °C za rozkladu.

## P ř í k l a d 2

Kyanacetylhydrazon 2-formyl-3-methylchinoxalin-1,4-dioxidu

20,4 g /0,1 mol/ 2-formyl-3-methylchinoxalin-1,4-dioxidu /bod tání 180 až 182 °C/ a 9,9 g /0,1 mol/ kyanacetylhydrazinu se míchá v suspenzi ve 200 ml ethanolu 4 hodiny při teplotě místnosti. Potom se produkt odsaje a promyje se ethanolom. Získá se 22,2 g /78 %/ produktu. Po překrytí z dimethylformamidu se získají žluté krystaly o teplotě tání 255 až 260 °C za rozkladu.

## P ř í k l a d 3

Kompletní krmná směs pro výkrm brojlerů

BR 1 ve standardním složení byla doplněna 1 % doplňku specificky účinných látek v následujícím složení:

|                                                    |      |           |
|----------------------------------------------------|------|-----------|
| Kyanacetylhydrazon 2-formyl-chinoxalin-1,4-dioxidu | mg   | 5 000     |
| vitamin A                                          | m.j. | 1 000 000 |
| vitamin D <sub>3</sub>                             | m.j. | 100 000   |
| vitamin B <sub>2</sub>                             | mg   | 313       |
| vitamin B <sub>12</sub>                            | mg   | 2         |
| vitamin K <sub>3</sub>                             | mg   | 200       |
| niacin                                             | mg   | 120       |
| methionin                                          | mg   | 100 000   |
| Amprol. Plus                                       | mg   | 50 000    |
| kurasan                                            | mg   | 12 500    |

Při zkrmování takto obohacené směsi kuřatům Tetra SL v základním testu bylo zaznamenáno zlepšení přírůstku o 12,6 % oproti kontrole a zlepšení využití krmné směsi o 7,0 %.

V dalším pokuse na kuřatech masného typu Ross 1 byla látka doplněna do krmné směsi BR 1 v dávkách 10 mg, 20 mg, 50 mg nebo 100 mg/kg směsi. Za první 4 týdny výkrmu bylo zaznamenáno zlepšení přírůstků o 5,6 %, o 8,5 % /statisticky významné/, o 8,6 % /statisticky významné/, resp. 5,6 % oproti kontrole a zlepšení využití krmné směsi o 0,9 až 5,3 %.

#### P ř í k l a d 4

Kompletní krmná směs pro dočasný odchov selat ČOS 2 ve standardním složení byla doplněna 1 % doplňku specificky účinných látek v následujícím složení:

|                                                    |    |       |
|----------------------------------------------------|----|-------|
| Kyanacetylhydrazon 2-formyl-chinoxalin-1,4-dioxidu | mg | 5 000 |
|----------------------------------------------------|----|-------|

|                        |      |         |
|------------------------|------|---------|
| vitamin A              | m.j. | 800 000 |
| vitamin D <sub>3</sub> | m.j. | 200 000 |
| vitamin B <sub>2</sub> | mg   | 300     |
| vitamin B <sub>6</sub> | mg   | 100     |
| vitamin K <sub>3</sub> | mg   | 150     |
| vitamin E              | mg   | 3 000   |
| vitamin C              | mg   | 10 000  |
| niacin                 | mg   | 1 000   |
| pantothenan vápenatý   | mg   | 500     |
| lysin                  | mg   | 50 000  |
| kurasan                | mg   | 12 500  |

Při zkrmování takto obohacené směsi čas-ně odstaveným selatům po dobu 28 dnů bylo zaznamenáno v prvním pokuse statisticky významné zlepšení denních přírůstků o 44,1 % oproti kontrole a zlepšení využití krmné směsi o 20,9 %. Ve druhém pokusu bylo zjištěno statisticky významné zlepšení přírůstků o 39,9 % oproti kontrole a zlepšení využití krmné směsi o 33,7 %. Ve skupině s aplikací kyanacetylhydrazonu 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu nedošlo po odstavení selat k výskytu průjmů a v obou případech byla dosažena vysoká užitkovost.

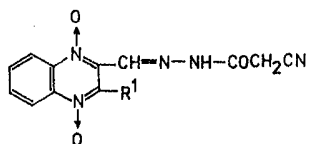
#### P ř í k l a d 5

Kyanacetylhydrazon 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu

23,6 g /0,1 mol/ dimethylcetalu 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu se přelije 500 ml methanolu, přidá se 200 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a míchá se, až vše přejde do roztoku. Potom se přidá 10,5 g kyanacetylhydrazinu a míchá se 3 hodiny při teplotě místnosti. Vyloučený produkt se odsaje, promyje methanolem a vysuší. Získá se 24,4 g /90%/ žluté látky o t.t. 255 až 260 °C /rozklad/.

### P Ř E D M Ě T V Ý N Á L E Z U

Kyanacetylhydrazony 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu obecného vzorce I;



/I/

kde substituent R¹ značí atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.