

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

**232712**  
(11) (B2)



GRAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 87/48  
//C 07 C 87/62

(22) Přihlášeno 07 01 81  
(21) [PV 129-81]  
(32) (31) (33) Právo přednosti od 08 01 80  
[110307; 110308]  
Spojené státy americké  
(40) Zveřejněno 18 06 84  
(45) Vydáno 15 01 87

(72) Autor vynálezu CLINTON ALBERT JAMES, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)

## (54) Způsob přípravy benzenaminové sloučeniny

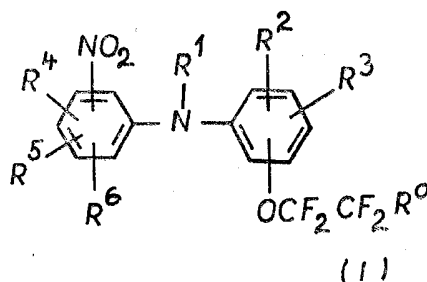
1

Evropský patentový spis číslo 156 chrání skupinu benzenaminů, které se označují jakožto 2-anilino-3,5-dinitrobenzotrifluoridové deriváty. Anilínový kruh může mít halogenalkoxysubstituent. Uvádí se, že takové sloučeniny mají insekticidní, akaricidní a nematocidní působení, že působí jako zpomalovače růstu hmyzu a že mají fungicidní a baktericidní působení. Není však uvedena ani zmínka o tom, že určité sloučeniny mohou být užitečnými při ošetřování a potírání kokcidiosy.

Nyní se zjistilo, že určité N-(nitrofenyl)-tetrafluoralkoxybenzenaminy a N-(nitrofenyl)pentafluoralkoxybenzenaminy, včetně některých sloučenin podle shora uvedeného evropského patentového spisu mají dobrou antikokcidální účinnost. Vynález se týká způsobu přípravy takových sloučenin.

Vynález se tedy především týká způsobu přípravy nových N-(nitrofenyl)tetrafluoroethoxybenzenaminů a N-(nitrofenyl)pentafluoroethoxybenzenaminů obecného vzorce I

2

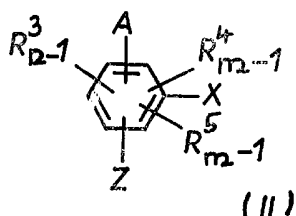


kde znamená

R<sup>0</sup> atom vodíku nebo atom fluoru,  
R<sup>1</sup> atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,  
R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> na sobě nezávisle atom vodíku nebo atom hologenu,  
R<sup>4</sup> atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy podílu,

R<sup>5</sup> atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu nebo aminoskupinu,

R<sup>6</sup> atom vodíku nebo nitroskupinu, a jejich fyziologicky přijatelných solí, který je vyznačený tím, že se v nereaktivním organickém rozpouštědle v přítomnosti silné zásady nechává reagovat ekvimolární množství substituovaného fenylového elektrofilního činidla obecného vzorce II



kde

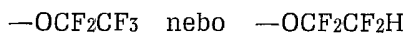
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> mají význam uvedený u obecného vzorce I a kde znamená

A nitroskupinu, atom vodíku nebo atom halogenu,

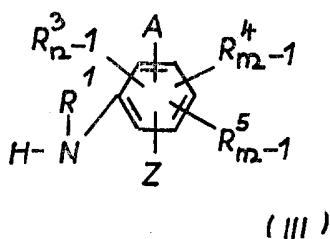
X atom halogenu nebo rovnocennou uvolňovanou skupinu,

Z skupinu vzorce  $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{H}$ , atom vodíku nebo nitroskupinu,

n a m celé číslo 1 nebo 2 za podmínky, že v případě, kdy Z znamená skupinu obecného vzorce



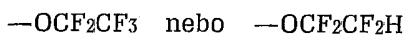
znamená A atom vodíku nebo halogenu, n celé číslo 2, m celé číslo 1 a v případě, kdy Z znamená atom vodíku nebo nitroskupinu, znamená A nitroskupinu, n celé číslo 1 a m celé číslo 2, s fenylaminem obecného vzorce III



kde

R<sup>1</sup> má význam uvedený u obecného vzorce I,

R<sup>3</sup>, A, Z, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m a n má význam uvedený u obecného vzorce II, za podmínky, že v případě, že Z znamená atom vodíku nebo nitroskupinu, znamená A nitroskupinu, m celé číslo 2, n celé číslo 1 a v případě, kdy Z znamená skupinu vzorce

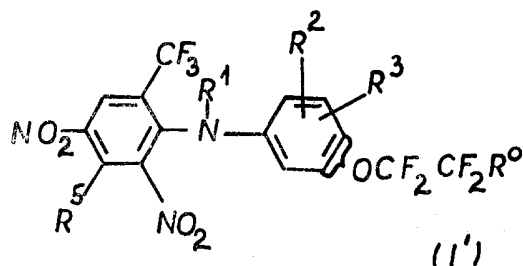


znamená A atom vodíku nebo halogenu, n

celé číslo 2, m celé číslo 1, načež se popřípadě alkyluje sloučenina obecného vzorce I, kde R<sup>1</sup> znamená atom vodíku, nebo se esterifikuje získaná sloučenina obecného vzorce I, kde R<sup>4</sup> znamená karboxylovou skupinu nebo se halogenuje sloučenina obecného vzorce I, kde R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> znamená atom vodíku, nebo popřípadě pokud se získává sloučenina obecného vzorce I ve formě fyziologicky vhodné soli, nechává se reagovat se zásadou sloučenina obecného vzorce I, kde R<sup>1</sup> znamená atom vodíku.

S výhodou se způsobem podle vynálezu připravují sloučeniny obecného vzorce I, kde R<sup>6</sup> znamená nitroskupinu a ostatní symboly mají shora uvedený význam.

Obzvláště výhodnými sloučeninami, připravovanými způsobem podle vynálezu, jsou sloučeniny obecného vzorce I'



kde znamená

R<sup>0</sup> atom vodíku nebo fluoru,

R<sup>1</sup> atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,

R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> na sobě nezávisle atom vodíku nebo atom halogenu,

R<sup>5</sup> atom vodíku nebo halogenu, a jejich fyziologicky vhodné soli.

Výhodnými jsou také sloučeniny, ve kterých mají R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> stejný význam, R<sup>4</sup> znamená atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxykarbonylovou skupinu, R<sup>5</sup> atom chloru, bromu nebo nitroskupinu a R<sup>6</sup> nitroskupinu.

Jinou výhodnou skupinou benzenaminů, připravených způsobem podle vynálezu, jsou sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce, kde R<sup>0</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>5</sup> znamenají vždy atom vodíku, R<sup>4</sup> trifluormethylovou skupinu a R<sup>6</sup> nitroskupinu.

Obzvláště výhodným způsobem použití sloučenin, připravených způsobem podle vynálezu je způsob potírání nebo ošetřování kokcidiosy drůbeže, založený na orálním podávání drůbeže potravy obsahující benzenamin shora uvedeného obecného vzorce a jeho nosič.

Přípravek sloučenin, získaných způsobem podle vynálezu, který je užitečný pro potírání kokcidiosy živočichů, obsahuje N-(nitrofenyl)polyfluoralkoxybenzenamin shora uvedeného obecného vzorce ve směsi se vhodným nosičem, ředidlem nebo excipien-

tem. Výhodným přípravkem je krmivová směs pro drůbež obsahující benzenamin shora uvedeného obecného vzorce a vhodný nosič pro benzenamin.

$R^1$  ve shora uvedeném obecném vzorci znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, tedy methylovou nebo ethylovou skupinu.

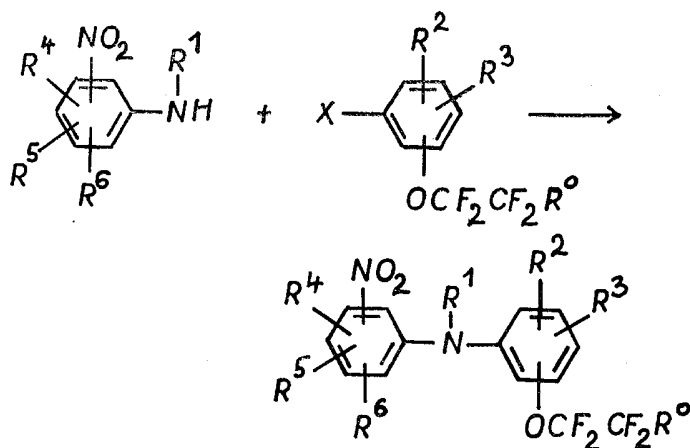
$R^2$ ,  $R^3$  a  $R^5$  zahrnuje skupiny označované zde jako atom halogenu. Tento výraz má o sobě známý význam a znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu. Výhodnými halogenovými atomy ve významu  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^5$  jsou atom chloru a atom bromu.

$R^4$  ve shora uvedeném obecném vzorci I znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Takovými typickými alkylovými skupinami jsou skupina methylová, ethylová, n-

-propylová, iso-propylová, n-butylová a terc.-butylová.

$R^4$  přidavně znamená alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyodílu, například skupinu methoxykarbonylovou, ethoxykarbonylovou, isopropoxykarbonylovou, n-butoxykarbonylovou a podobné skupiny.

N-Nitrofenyl-tetrafluorethoxybenzenaminy a N-nitrofenylpentafluorethoxybenzenaminy podle vynálezu se mohou připravovat různými chemickými způsoby. Výhodný a běžně používaný způsob zahrnuje kondenzační reakci substituovaného fenylového elektrofilního činidla s fenylaminovým derivátem. Například polyfluorethoxyfenylové elektrofilní činidlo, jako je fenylhalogenid, se může kondenzovat s nitrofenylaminem podle následujícího schéma:

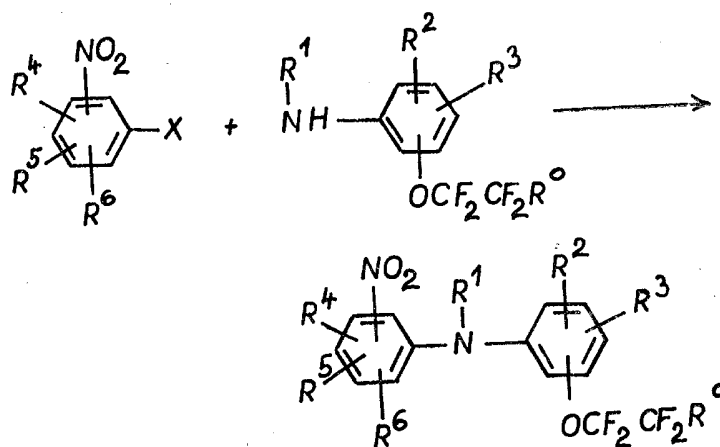


kde

$R^0$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  mají shora uvedený význam a

X znamená dobře uvolňovanou skupinu,

jako atom halogenu, například atom chloru, bromu nebo jodu. Podobný, obměněný postup zahrnuje kondenzaci nitrofenylového elektrofilního činidla s polyfluorethoxyfenylaminem podle následujícího schéma:



kde

$R^0$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  mají shora uvedený význam a

X znamená dobře uvolňovanou skupinu, jako atom halogenu. Takové reakce se s výhodou provádějí v případech, kdy  $R^1$  znamená atom vodíku.

Při provádění shora uvedených postupů se substituované fenylové elektrofilní činidlo, jako je například tetrafluorethoxyfenylchlorid nebo pentafluorethoxyfenylchlorid, smíchá s přibližně ekvimolárním množstvím nitrofenylaminu. Kondenzační reakce se zpravidla provádí v nereaktivním organickém rozpouštědle a v přítomnosti silné zásady. Jakožto běžně používaná organická rozpouštědla se uvádějí amidy, například dimethylformamid nebo hexamethylfosfortriamid; ethery, jako je například tetrahydrofuran, diethylether nebo dioxan; sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid; alkoholy, jako je methanol nebo ethanol; a podobná rozpouštědla. Silné zásady, kterých se při způsobu podle vynálezu používá, zahrnují hydridy alkalických kovů, jako jsou například hydrid sodný nebo hydrid lithný; aminy, jako jsou triethylamin, pyridin, 1,5-diazabicyklo-(4,3,0)-non-5-en (označovaný jako DBN) a 1,5-diazabicyklo-(5,4,0)-undec-5-en (označovaný jako DBU), uhličitany, jako jsou uhličitany draselný a uhličitany sodný; alkoxidy, jako je terc.-butoxid draselný a podobné zásady.

Kondenzační reakce se obecně provádí tak, že se nejdříve vnese fenylamin do silné zásady ve vhodném rozpouštědle. Například fenylamin, jako je 3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxyfenyl)amin se může nechat reagovat se zásadou, jako je hydrid sodný v rozpouštědle, jako je dimethylformamid. Reakčních složek se může použít v přibližně ekvimolárních množstvích, nebo se popřípadě používá nadbytku zásady, například 0,1 až asi 10 molárního nadbytku. Fenylamin a silná zásada se zpravidla nechávají reagovat po dobu až přibližně tří hodin při teplotě přibližně  $-30^\circ\text{C}$  až přibližně  $+30^\circ\text{C}$ , s výhodou při teplotě přibližně  $0^\circ\text{C}$  až přibližně  $25^\circ\text{C}$ . Po počáteční reakci fenylaminu a silné zásady se do reakční směsi přidá žádané substituované fenylové elektrofilní činidlo, například sloučenina, jako je 2,4-dinitro-6-trifluormethylfenylchlorid a reakce se nechá pokračovat po dobu přibližně 2 až přibližně 48 hodin při teplotě přibližně  $0^\circ\text{C}$  až přibližně  $100^\circ\text{C}$ .

Produktem kondenzační reakce je sloučenina spadající do rozsahu vynálezu. Tento produkt se snadno izoluje jednoduchým vnesením reakční směsi do vodného kyselého roztoku, například do zředěného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny sírové. Žádaný produkt se často vysráží z vodného roztoku kyseliny ve formě pevné látky nebo oleje. Nebo se produkt může extrahovat do s vodou nemísitelného

organického rozpouštědla, jako je diethylether, ethylacetát, dichlormethan nebo jako jsou podobná rozpouštědla.

Odstraněním organického rozpouštědla, například odpařením za sníženého tlaku, se pak získá sloučenina podle vynálezu. Takto získaný produkt se může popřípadě dále čistit jakýmkoliv obvyklým způsobem, včetně sloupcové chromatografie na pevném nosiči, jako jsou silikagel a podobné nosiče, nebo krystalizací z běžných rozpouštědel, jako jsou ethanol, benzen, diethylether, aceton a podobná rozpouštědla.

Určité benzenaminy podle vynálezu se mohou připravit modifikací již hotových benzenaminů připravených shora popsaným způsobem. Například N-alkylací benzenaminu shora uvedených obecných vzorců, kde  $R^1$  znamená atom vodíku, se získá odpovídající benzenamin, kde  $R^1$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku. Taková alkylační reakce se zpravidla provádí smíšením alkylačního činidla s benzenaminem, ve kterém  $R^1$  znamená atom vodíku, v nereaktivním organickém rozpouštědle a v přítomnosti zásady. Zpravidla běžně používaná alkylační činidla zahrnují alkylohalogenidy, jako jsou například methylbromid nebo ethyljodid, jakož také sulfáty, jako jsou například dimethylsulfát a diethylsulfát. Běžně používaná rozpouštědla zahrnují aceton, benzen, methylethylketon, dimethylsulfoxid a podobná rozpouštědla.

Alkylace proběhne zpravidla v podstatě dokonale v průběhu přibližně dvou až 72 hodin, pokud se provádí při teplotě přibližně  $30^\circ\text{C}$  až přibližně  $150^\circ\text{C}$ . N-Alkylovaný benzenamin se obecně izoluje extrakcí reakční směsi rozpouštědlem, jako je diethylether nebo benzen a odpařením rozpouštědla z extraktu. Produkt se popřípadě může dále čistit krystalizací, chromatografií, destilací nebo podobnými čistícími operacemi.

Benzenaminy se zbytkem karboxylové kyseliny, tedy sloučeniny shora uvedených obecných vzorců, kde  $R^4$  znamená hydroxykarboxylovou skupinu, se snadno esterifikují za vzniku benzenaminu, kde  $R^4$  znamená alkoxykarboxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyodílu. Taková konverze se může provádět standardními esterifikačními reakcemi. Methylestery se často s výhodou připravují jednoduchou reakcí volné kyseliny s diazomethanem ve vhodném rozpouštědle, jako je dimethylether.

Esterifikace se také může provádět kondenzací benzenaminkarboxylové kyseliny s alkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku v přítomnosti sírové kyseliny. Nebo se benzenaminkarboxylová kyselina může převádět na halogenid kyseliny a halogenid kyseliny se pak může kondenzovat s alkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku. Například reakce benzenaminu, jako je N-(2-nitro-4-hydroxykarboxyfenyl)-4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin s oxalylchloridem poskytuje N-(2-nitro-4-chlorkarboxyfenyl)-4-(1,1,2,2-

-tetrafluorethoxy)benzenamin, který pak reaguje s alkanolem, jako je například isopropanol a poskytuje N-(2-nitro-4-isopropoxykarbonylfenyl(-4-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin.

Benzenaminy shora uvedených obecných vzorců, kde jeden ze symbolů  $R^2$  a  $R^3$  nebo oba tyto symboly znamenají atom vodíku, se mohou halogenovat reakcí s halogenačním činidlem ve vhodném rozpouštědle. Například sloučenina N-(2,6-dinitro-4-trifluormethylfenyl(-3-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin se může nechat reagovat s přibližně jedním ekvivalentem, nebo popřípadě s nadbytkem bromu v přítomnosti rozpouštědla, jako je dichlormethan nebo směs octové kyseliny a vody. Při takové reakci dochází k bromaci, například ke vzniku N-(2,6-dinitro-4-trifluormethylfenyl(-2,4-dibrom-5-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenaminu.

Popřípadě se shora uvedená halogenační reakce může provádět za použití méně než jednoho molárního množství halogenačního prostředku, čímž se dosáhne monohalogenace místo dihalogenace. Monohalogenací produkt se popřípadě může dále halogenovat stejným nebo odlišným halogenačním prostředkem. Například benzenamin jako N-(2,6-dinitro-4-trifluormethylfenyl(-3-))1,1,2,2-pentafluorethoxy)benzenamin se může nechat reagovat s asi 0,5 molárním množstvím chloru v dichlormethanu při teplotě asi 25 °C za vzniku N-(2,6-dinitro-4-trifluormethylfenyl(-2-chlor-3-))1,1,2,2,2-pentafluorethoxy)benzenaminu. Tato sloučenina se může dále halogenovat například reakcí s přibližně 0,5 až 10 molárními podíly bromu v dichlormethanu za vzniku odpovídajícího dihalogenovaného derivátu, například za vzniku N-(2,6-dinitro-4-trifluormethylfenyl(-2-chlor-4-brom-5-))1,1,2,2,2-pentafluorethoxy)benzenaminu.

Benzenaminy shora uvedených obecných vzorců, kde  $R^1$  znamená atom vodíku, mají povahu slabě kyselou pro aktivovaný proton vázaný na atom dusíku aminopodílu, ke kterému jsou vázána dvě aromatická jádra. Pro tuto kyselou povahu benzenaminy vytvářejí ochotně fyziologicky přijatelné soli reakcí se kteroukoliv z běžných čtených anorganických a organických zásad. Soli jsou zpravidla pevné, a proto samy vedou k čištění krystalizací z běžných rozpouštědel, jako jsou ethanol, aceton, ethylacetát, methylethylketon a podobná rozpouštědla.

Uvedené soli se připravují reakcí asi ekvimolárního množství benzenaminu a zásady. Anorganické zásady, běžně používané pro přípravu solí podle vynálezu, zahrnují hydroxidy alkalických kovů, jako jsou hydroxid sodný a hydroxid draselný a amidy alkalických kovů, jako jsou lithiiumamid a amid draslíku. Běžně používané organické zásady zahrnují alkoxidy alkalických kovů, jako jsou kaliu terc.-butoxid a natrium-

methoxid, jakož také amidy alkalických kovů, jako jsou diisopropylamid lithný a draselný.

Jestliže je žádoucí regenerovat volný amin z adiční soli, nechá se sůl jednoduše reagovat s kyselinou, jako je například kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová. Například reakce sodné soli N-(2,4-dinitrofenyl(-3-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenaminu s přibližně ekvivalentním množstvím chlorovodíkové kyseliny převádí sůl na volný amin za získání N-(2,4-dinitrofenyl(-3-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenaminu.

Jakožto reprezentativní benzenaminy, připravené způsobem podle vynálezu, se uvádějí tyto sloučeniny:

N-(2,6-dinitro-4-trifluormethylfenyl(-3-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin,  
N-(2,6-dinitro-4-kyanofenyl(-2-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin,  
N-(2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl(-N-ethyl-4-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin,  
N-(2,4-dinitro-6-hydroxykarbonylfenyl(-3-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-4-chlorbenzenamin,  
N-(3-nitro-4-chlorfenyl(-N-methyl-4-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin,  
N-(2-trifluormethyl-4-nitrofenyl(-2-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin,  
N-(3-trifluormethyl-4-nitrofenyl(-N-methyl-3-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin,  
N-(2,6-dinitro-4-ethoxykarbonylfenyl(-3-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-4,5-dichlorbenzenamin,  
N-(2-nitrofenyl(-3-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin,  
N-(2,4-dinitro-6-isopropylfenyl(-N-ethyl-2,6-dichlor-4-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin,  
N-(2,4,6-trinitrofenyl(-N-ethyl-3-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin,  
N-(2,6-dinitro-3-brom-4-trifluormethylfenyl(-4-))1,1,2,2,2-pentafluorethoxy)benzenamin,  
N-(2-nitro-4-terc.-butylfenyl(-2,6-dibrom-4-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin,  
N-(3,4-dinitrofenyl(-2-brom-6-chlor-4-))1,1,2,2,2-pentafluorethoxy)benzenamin,  
N-(2,3,4-trinitro-5-methylfenyl(-2-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)3,5-dibrombenzenamin,  
N-(2-nitro-4-ethoxykarbonylfenyl(-N-ethyl-3-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin,  
N-(2,4-dinitro-6-n-butylfenyl(-2,6-dichlor-3-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin,  
N-(2,6-dinitro-4-hydroxykarbonylfenyl(-3-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin,  
N-(2,4-dinitro-6-hydroxykarbonylfenyl(2,6-difluor-4-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin,  
N-(2,4,6-trinitrofenyl(-N-methyl-2,4-dijod-5-))1,1,2,2,2-pentafluorethoxy)benzenamin,  
natrium-N-(2-nitrofenyl(-3-))1,1,2,2-pentafluorethoxy)benzenamid,

kalium-N-(2,6-dinitro-4-kyanfenyl(-2,6-dibrom-3-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamid,  
 lithium-N-(2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl(-3-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamid,  
 kalium-N-(2,6-dinitro-4-kyanfenyl(-2,6-dibrom-3-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamid,  
 lithium-N-(2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl(-3-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamid,  
 natrium-N-(2,6-dinitro-4-trifluormethylfenyl(-4-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamid,  
 lithium-N-(2,4,6-trinitrofenyl(-2-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamid,  
 N-(2-trifluormethyl-5-chlor-4,6-dinitrofenyl(-4-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin,  
 N-(2,4-dinitro-6-hydroxykarbonylfenyl(-2,4-dibrom-5-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin,  
 kalium-N-(2,6-dinitro-4-trifluormethylfenyl(-3-brom-4-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamid,  
 natrium-N-(2-nitro-3-chlor-4-kyanfenyl(-2-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamid,  
 N-(2,6-dinitro-4-trifluormethylfenyl(-2,4-dichlor-5-))1,1,2,2,2-pentafluorethoxy)benzenamin,  
 N-(2,4,6-trinitrofenyl(-3-))1,1,2,2,2-pentafluorethoxy)benzenamin,  
 N-(2-trifluormethyl-4-nitrofenyl(-3-))1,1,2,2,2-pentafluorethoxy)benzenamin,  
 N-(2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl(-N-ethyl-4-))1,1,2,2,2-pentafluorethoxy)benzenamin  
 a podobné sloučeniny.

Následující podrobné příklady objasňují způsob přípravy reprezentativních sloučenin způsobem podle vynálezu. Příklady způsob podle vynálezu však toliko objasňují a nijak jej neomezuji.

#### Příklad 1

N-(2,4-Dinitro-6-trifluormethylfenyl(-4-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Do míchaného roztoku 1,0 g 4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenylaminu v 50 ml ethanolu obsahujícího 3,0 ml triethylaminu se přidá ve formě jedné dávky 1,3 g 2,4-dinitro-6-trifluormethylfenylchloridu. Reakční směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 16 hodin po přidání. Reakční směs se pak vnese do 100 ml ledové vody obsahující asi 10 ml chlorovodíkové kyseliny. Vytvořená sraženina se oddělí a rozpustí se v diethyletheru. Etherový roztok se promyje vodou a usuší se; rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku, a tak se získá 1,2 g N-(2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl(-4-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenaminu.

Výtěžek je 54,9 % teorie.  
 Teplota tání je 105 až 107 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{15}H_8F_7N_3O_5$

teorie:

40,65 % C, 1,82 % H, 9,48 % N;

nalezeno:

40,89 % C, 2,08 % H, 9,66 % N.

#### Příklad 2

N-(2,6-dinitro-4-terc.-butylfenyl(-4-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Roztok 2,5 g 4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenylaminhydrochloridu v 30 ml ethanolu obsahujícího 5,0 ml triethylaminu a 2,6 g 2,6-dinitro-4-terc.-butylfenylchloridu se míchá a udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 16 hodin. Reakční směs se pak pomalu vnese do ledové vody obsahující 10 ml koncentrované kyseliny a vodná směs se míchá po dobu 30 minut. Vytvořený olej se oddělí a překrystaluje se z rozpouštědla „skelly-B“ a z diethyletheru, čímž se získá N-(2,6-dinitro-4-terc.-butylfenyl(-4-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin.

Výtěžek je 51,3 % teorie.

Teplota tání je 142 až 143 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{18}H_{17}F_4N_3O_5$

teorie:

50,12 % C, 3,97 % H, 9,74 % N;

nalezeno:

50,28 % C, 4,02 % H, 9,99 % N.

#### Příklady 3 až 12

Obecným způsobem popsaným v příkladech 1 a 2 se nechají reagovat vhodné fluorethoxyfenylaminy se vhodnými nitrofenylhalogenidy v přítomnosti triethylaminu v ethanolu, čímž se získají tyto benzenaminy:

N-(2,6-dinitro-4-kyanofenyl(-4-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin.

Výtěžek je 89,3 % teorie.

Teplota tání 104 až 106 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{15}H_8F_4N_4O_5$

teorie:

45,01 % C, 2,01 % H, 14,00 % N;

nalezeno:

45,29 % C, 1,95 % H, 14,04 % N.

N-(2,6-dinitro-4-hydroxykarbonylfenyl(-4-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Výtěžek je 74,6 % teorie.

Teplota tání 234 až 236 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{15}H_{11}N_3O_7$

teorie:

42,97 % C, 2,16 % H, 10,02 % N;

nalezeno:

43,25 % C, 2,36 % H, 10,10 % N.

N-(2,6-dinitro-3-chlor-4-trifluormethylfenyl(-4)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Výtěžek je 60,3 % teorie.

Teplota tání 127 až 130 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{15}H_7ClF_7N_3O_5$

teorie:

37,70 % C, 1,47 % H, 8,80 % N;

nalezeno:

37,95 % C, 1,53 % H, 8,59 % N.

N-(2,4-dinitro-6-hydroxykarbonylfenyl(-4)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Výtěžek je 50,0 % teorie.

Teplota tání 192 až 195 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{15}H_8F_4N_3O_7$

teorie:

42,97 % C, 2,16 % H, 10,02 % N;

nalezeno:

43,23 % C, 2,30 % H, 9,74 % N.

N-(2,6-dinitro-4-terc.-butylfenyl(-3)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Teplota tání 129 až 131 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{18}H_{17}F_4N_3O_5$

teorie:

50,12 % C, 3,97 % H, 9,74 % N;

nalezeno:

50,02 % C, 3,89 % H, 9,48 % N.

N-(2,6-dinitro-4-trifluormethylfenyl(-3)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin (olej)

Analýza vypočtená pro  $C_{15}H_8F_7N_3O_5$

teorie:

40,65 % C, 1,82 % H, 9,48 % N;

nalezeno:

40,91 % C, 1,84 % H, 9,24 % N.

N-(2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl(-3)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Teplota tání 74 až 76 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{15}H_7F_7N_3O_5$

teorie:

40,56 % C, 1,82 % H, 9,48 % N;

nalezeno:

40,87 % C, 2,02 % H, 9,49 % N.

N-(2,6-dinitro-4-trifluormethylfenyl(-4)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Výtěžek je 83,5 % teorie.

Teplota tání 102 až 105 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{15}H_8F_7N_3O_5$

teorie:

40,65 % C, 1,82 % H, 9,48 % N;

nalezeno:

40,82 % C, 1,79 % H, 9,63 % N.

N-(2,4,6-trinitrofenyl(-4)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Teplota tání 141 až 142 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{14}H_8N_4O_7$

teorie:

40,01 % C, 1,92 % H, 13,33 % N;

nalezeno:

40,17 % C, 2,04 % H, 13,09 % N.

N-(2,4,6-trinitrofenyl(-3)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Teplota tání 128 až 129 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{14}H_8N_4O_7$

teorie:

40,01 % C, 1,92 % H, 13,33 % N;

nalezeno:

40,14 % C, 1,99 % H, 13,44 % N.

### Příklad 13

N-(2-trifluormethyl-4-nitrofenyl(-3)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

2 g 50% suspenze natriumhydridu v minerálním oleji se nekolikrát promyje pentanem a pak se suspenduje v 25 ml N,N-dimethylformamidu. Do míchané směsi se přidá ve formě jedné dávky 3,8 g 3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenylaminu. Reakční směs se míchá při teplotě okolí po dobu 30 minut a pak se 4,5 g 2-trifluormethyl-4-nitrofenylchloridu přidává po kapkách po dobu 5 minut do reakční směsi. Směs se míchá po dobu tří hodin při teplotě místnosti a pak se pomalu vnese do 100 ml zředěného roztoku chlorovodíkové kyseliny. Vysrážený olej se oddělí, rozpustí se v diethyletheru a chromatografuje se přes silikagel. Po shromáždění frakcí vykazujících podle chromatografie v tenké vrstvě obsah jediného produktu a po odstranění rozpouštědla z těchto frakcí se pak ve formě oleje získá 2,0 g N-(2-trifluormethyl-4-nitrofenyl(-3)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenaminu.

Analýza vypočtená pro  $C_{15}H_9F_7N_3O_3$

teorie:

45,24 % C, 2,28 % H, 7,03 % N;

nalezeno:

45,03 % C, 2,24 % H, 7,09 % N.

Příklady 14 až 17

N-(2,6-dinitro-4-trifluormethylfenyl(-2-)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Analýza vypočtená pro  $C_{15}H_8F_7N_3O_5$

teorie:

40,65 % C, 1,82 % H, 9,48 % N;

nalezeno:

40,85 % C, 1,80 % H, 9,48 % N.

N-(2,4-dinitro-6-hydroxykarbonylfenyl(-2-)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Analýza vypočtená pro  $C_{15}H_9F_4N_3O_7$

teorie:

43,08 % C, 1,93 % H, 10,05 % N;

nalezeno:

43,27 % C, 2,01 % H, 9,81 % N.

N-(2,4,6-trinitrofenyl(-2-)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Teplota tání 114 až 115 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{14}H_8F_4N_4O_7$

teorie:

40,01 % C, 1,92 % H, 13,33 % N;

nalezeno:

39,88 % C, 1,99 % H, 13,62 % N.

N-(2,4-dinitro-6-terc.-butylfenyl(-4-)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Teplota tání 98 až 101 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{18}H_{17}F_4N_3O_5$

teorie:

50,12 % C, 3,97 % H, 9,74 % N;

nalezeno:

50,24 % C, 4,01 % H, 9,86 % N.

Všechny shora uvedené sloučeniny se získají způsobem popsaným v příkladu 13 za použití odpovídajících výchozích látek.

Příklad 18

N-(2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl(-N-methyl-3-)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Roztok 4,0 ml dimethylsulfátu v 30 ml acetonu obsahující 5,0 g uhličitane sodného a 3,0 g N-(2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenaminu se u-

držuje na teplotě zpětného toku po dobu 16 hodin. Přidají se další 2,0 ml dimethylsulfátu do reakční směsi a v udržování na teplotě zpětného toku se pokračuje po dobu dalších 4 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a zředí se přidáním 150 ml vody. Vodná směs se míchá po dobu 30 minut a pak se produkt extrahuje do diethyletheru. Etherové roztoky se spojí, promyjí se vodou, vysuší se a rozpouštědlo : odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 3,7 gramů oleje, kterým je N-(2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl(-N-methyl-3-)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin.

Analýza vypočtená pro  $C_{16}H_7F_7N_3O_5$

teorie:

42,03 % C, 2,20 % H, 9,19 % N;

nalezeno:

42,24 % C, 2,34 % H, 9,32 % N.

Příklad 19

Způsobem, popsaným v příkladu 18, se nechává reagovat N-(2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl(-4-)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin s dimethylsulfátem a uhličitane sodným v acetonu za vzniku N-(2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl(-N-methyl-4-)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenaminu.

Teplota tání 91 až 92 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{16}H_7F_7N_3O_5$

teorie:

42,03 % C, 2,20 % H, 9,19 % N

nalezeno:

42,27 % C, 2,06 % H, 9,43 % N.

Příklad 20

N-(2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl(-N-methyl-2,4-dibrom-5-)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Do míchaného roztoku 1,5 g N-(2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl(-N-methyl-3-)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenaminu v 30 ml kyseliny octové obsahující 10 ml vody se přidá ve formě jedné dávky 1,5 ml bromu. Reakční směs se míchá po dobu tří hodin při teplotě místnosti a pak se zředí přidáním 30 ml vody. Směs se míchá po dobu další jedné hodiny, pak se rozpouštědlo odlijí za získání pevné sraženiny. Pevná sraženina se rozpustí v diethyletheru, vysuší se a rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku, čímž se získá N-(2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl(-N-methyl-2,4-dibrom-5-)-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin.

Teplota tání 97 až 99 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{16}H_8Br_2F_7N_3O_5$

teorie:

31,25 % C, 1,31 % H, 6,83 % N;

nalezeno:

31,26 % C, 1,38 % H, 6,92 % N.

Příklady 21 až 22

Způsobem, popsaným v příkladu 20, se nechává reagovat halogen s benzenaminem za získání těchto halogenovaných benzenaminů:

N-(2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl(-2,6-dichlor-4-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Teplota tání 80 až 82 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{15}H_6Cl_2F_7N_3O_5$

teorie:

35,18 % C, 1,18 % H, 8,21 % N;

nalezeno:

35,48 % C, 1,31 % H, 8,50 % N.

N-2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl(-2,6-dibrom-4-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Teplota tání 92 až 93 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{15}H_6Br_2F_7N_3O_5$

teorie:

29,98 % C, 1,01 % H, 6,99 % N;

nalezeno:

30,12 % C, 1,05 % H, 3,17 % N.

Příklad 23

N-(2,4,6-trinitrofenyl(-2,4-dibrom-5-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Do míchaného roztoku 1,7 g N-(2,4,6-trinitrofenyl(-3-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenaminu v 20 ml dichlormethanu se přidá ve formě jedné dávky 1,5 ml bromu. Reakční směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 16 hodin a pak se přidá 1,0 ml bromu. Směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu dalších dvou hodin a pak se ochladí na teplotu místnosti. Vytvořená sraženina se oddělí filtrací, čímž se získá 1,4 g N-(2,4,6-trinitrofenyl(-2,4-dibrom-5-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenaminu.

Teplota tání 201 až 203 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{14}H_5Br_2F_4N_4O_7$

teorie:

29,09 % C, 1,05 % H, 9,69 % N;

nalezeno:

29,35 % C, 0,96 % H, 9,81 % N.

Příklady 24 až 26

Různé benzenaminy se halogenují v dichlormethanu způsobem popsaným v příkladu 23 za získání těchto helogenovými atomy substituovaných benzenaminů:

N-(2,6-dinitro-4-trifluormethylfenyl(-2,4-dichlor-5-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Teplota tání 142 až 143 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{15}H_6Cl_2F_7N_3O_5$

teorie:

35,18 % C, 1,18 % H, 8,21 % N;

nalezeno:

35,48 % C, 1,19 % H, 8,12 % N.

N-(2,6-dinitro-4-trifluormethylfenyl(-2,4-dibrom-5-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin

Teplota tání 161 až 163 °C.

Analýza vypočtená pro  $C_{15}H_6Br_2F_7N_3O_6$

teorie:

29,98 % C, 1,01 % H, 6,99 % N;

nalezeno:

30,04 % C, 1,18 % H, 7,14 % N.

N-(2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl(-2,4-dibrom-5-))1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin (olej)

Analýza vypočtená pro  $C_{15}H_6Br_2F_7N_3O_5$

teorie:

36,94 % C, 1,77 % H, 9,24 % N;

nalezeno:

37,24 % C, 2,05 % H, 9,55 % N.

Příklad 27

Benzenaminů shora popsaných a definovaných shora uvedenými obecnými vzorci se používá pro ošetřování a léčení kokcidiózy u zvířat. Může se jich používat pro profylaktické ošetřování kokcidiózy, například obvyklým a trvalým podáváním zvířatům, která jsou náchylná ke kokcidióze, účinné dávky benzenaminu, jakož také pro terapeutické ošetřování takto infikovaných zvířat kokcidiózou. Sloučeniny se mohou zpracovávat pro obvyklé podávání zvířatům jakýmkoliv z běžných způsobů, včetně orálního, intramuskulárního, intravenózního, subkutáního podání a podobných způsobů podání. Sloučeniny se s výhodou formulují pro systemické podávání zvířatům, jako například hovězímu dobytku. Jak již shora uvedeno, používá se s výhodou sloučenin podle vynálezu pro ošetřování drůbeže v případě nakažení kokcidiózou. Shora definované benzenaminy jsou obzvláště užiteč-

né pro ošetřování a pro prevenci kokcidiózy drůbeže, způsobovanou *Eimeria necatrix*, *E. tenella*, *E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. mivati* a *E. maxima*. Látka podle vynálezu je ideálně vhodná k prevenci kokcidiózy brojlerových kuřat.

Pro ošetřování drůbeže se benzenaminy, připravené způsobem podle vynálezu, formulují pro orální podání, například ve formě potravy, přidáním do normální denní dávky potravy pro zvířata. V ideálním případě se antikokcidiózní benzenaminová látka rovnoměrně disperguje v hotové směsi pro výkrm zvířat. Taková léčivem obohacená směs se pak podává do libosti zvířatům, jako jsou kuřata a krůty. Normální koncentrace benzenaminu, které se má použít v potravě, je přibližně 20 g na tunu až přibližně 500 g na tunu a především přibližně 100 g/t až 300 g/t. Drůbež zpravidla konzumuje přibližně 5 až 250 g takového krmiva za den v závislosti na velikosti a stáří drůbeže.

Jakožto vhodného ředidla nebo nosiče shora definovaného benzenaminu se může použít kteréhokoliv z četných krmiv pro drůbež. Typická krmiva mají toto složení:

Pro brojlerů na počátku výkrmu

| Složky                                                                       | Procenta |
|------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Žlutá, mletá kukuřice                                                        | 50,0     |
| Tučná moučka ze sójových bobů, extrahovaných rozpouštědlem, loupaných (50 %) | 30,9     |
| Živočišný tuk                                                                | 6,5      |
| Rybí moučka s rozpustnými podíly (60 %)                                      | 5,0      |
| Rozpustný zbytek po destilaci kukuřice                                       | 4,0      |
| Dikalciumfosfát kvality pro krmiva                                           | 1,8      |
| Kalciumkarbonát (mletý vápenec)                                              | 0,8      |
| Vitaminový premix TK-1 (1,03) <sup>1)</sup>                                  | 0,5      |
| Chlorid sodný                                                                | 0,3      |
| Stopový minerální premix TK-1 (1,02) <sup>2)</sup>                           | 0,1      |
| Hydroxyanalog methioninu                                                     | 0,1      |
| celkem                                                                       | 100,0    |

Pro vykrmené brojlerů

| Složky                                                                 | Procenta |
|------------------------------------------------------------------------|----------|
| Žlutá, mletá kukuřice                                                  | 57,7     |
| Moučka ze sójových bobů, extrahovaných rozpouštědlem, loupaných (50 %) | 31,7     |
| Živočišný tuk (hovězí lůj)                                             | 6,0      |
| Dikalciumfosfát kvality pro krmiva                                     | 2,7      |
| Kalciumkarbonát (mletý vápenec)                                        | 0,9      |
| Vitaminový premix                                                      |          |

|                                                     |       |
|-----------------------------------------------------|-------|
| TK-01 (1,03) <sup>1)</sup>                          | 0,5   |
| Chlorid sodný                                       | 0,2   |
| Hydroxyanalog methioninu                            | 0,2   |
| Stopový minerální premix TK-01 (1,02) <sup>2)</sup> | 0,1   |
| celkem                                              | 100,0 |

Pro právě vylíhnutá kuřátka

| Složky                                                                   | Procenta |
|--------------------------------------------------------------------------|----------|
| Žlutá, mletá kukuřice                                                    | 56,3     |
| Moučka ze sójových bobů, extrahovaných rozpouštědlem, neloupaných (50 %) | 17,9     |
| Pšeničný produkt                                                         | 10,0     |
| Sušený, rozpustný kukuřičný zbytek po destilaci                          | 5,0      |
| Rybí moučka s rozpustnými podíly                                         | 5,0      |
| Vojtěšková moučka, dehydratovaná (17 %)                                  | 2,5      |
| Dikalciumfosfát kvality pro krmiva                                       | 1,3      |
| Kalciumkarbonát                                                          | 0,9      |
| Vitaminový premix <sup>1)</sup>                                          | 0,5      |
| Chlorid sodný                                                            | 0,3      |
| Hydroxyanalog methioninu                                                 | 0,2      |
| Premix s minerálními stopovými prvky <sup>2)</sup>                       | 0,0      |
| celkem                                                                   | 100,0    |

Pro chovné mladé slepičky

| Složky                                                                 | Procenta |
|------------------------------------------------------------------------|----------|
| Žlutá mletá kukuřice                                                   | 73,5     |
| Moučka ze sójových bobů, extrahovaných rozpouštědlem, loupaných (50 %) | 21,9     |
| Dikalciumfosfát kvality pro krmiva                                     | 2,5      |
| Kalciumkarbonát                                                        | 1,0      |
| Vitaminový premix <sup>1)</sup>                                        | 0,5      |
| Hydroxyanalog methioninu                                               | 0,2      |
| Minerální premix stopových prvků <sup>2)</sup>                         | 0,1      |
| Chlorid sodný                                                          | 0,3      |
| celkem                                                                 | 100,0    |

Pro vyvinuté mladé slepičky

| Složky                                                                 | Procenta |
|------------------------------------------------------------------------|----------|
| Žlutá, mletá kukuřice                                                  | 67,5     |
| Oves vcelku mletý                                                      | 15,0     |
| Moučka ze sójových bobů, extrahovaných rozpouštědlem, loupaných (50 %) | 13,4     |
| Dikalciumfosfát kvality pro krmiva                                     | 2,1      |
| Kalciumkarbonát                                                        | 1,0      |
| Vitaminový premix                                                      | 0,5      |
| Hydroxyanalog methioninu                                               | 0,3      |
| Chlorid sodný                                                          | 0,2      |
| Minerální premix stopových prvků <sup>2)</sup>                         | 0,1      |
| celkem                                                                 | 100,0    |

Pro krůty na počátku výkrmu

| Složky                                                                | Procenta |
|-----------------------------------------------------------------------|----------|
| Moučka ze sójových bobů,<br>extrahovaných rozpouštědlem,<br>loupaných | 40,7     |
| Žlutá kukuřice mletá                                                  | 39,7     |
| Rybí moučka s rozpustnými podíly                                      | 5,0      |
| Hovězí lůj                                                            | 5,0      |
| Sušené, rozpustné destilační zbytky<br>z kukuřice                     | 2,5      |
| Vojtěšková moučka, dehydratovaná<br>(17 %)                            | 2,5      |
| Dikalciumfosfát kvality pro krmiva                                    | 2,5      |
| Kalciumkarbonát                                                       | 1,2      |
| Vitaminový premix <sup>1)</sup>                                       | 0,5      |
| Chlorid sodný                                                         | 0,2      |
| Premix minerální stopových<br>prvků <sup>2)</sup>                     | 0,1      |
| Hydroxyanalog methioninu                                              | 0,1      |
| celkem 100,0                                                          |          |

Pro vykrmené krůty

| Složky                                                                       | Procenta |
|------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Žlutá, mletá kukuřice                                                        | 71,2     |
| Moučka ze sójových bobů,<br>extrahovaných rozpouštědlem,<br>loupaných (50 %) | 9,9      |
| Sušené, rozpustné zbytky<br>po destilaci kukuřice                            | 5,0      |
| Vojtěšková moučka, dehydratovaná<br>(17 %)                                   | 5,0      |
| Živočišný tuk                                                                | 3,0      |
| Rybí moučka s rozpustnými podíly                                             | 2,5      |
| Dikalciumfosfát kvality pro krmiva                                           | 1,7      |
| Kalciumkarbonát                                                              | 0,5      |
| Vitaminový premix <sup>1)</sup>                                              | 0,5      |
| Chlorid sodný                                                                | 0,4      |
| Hydroxyanalog methioninu                                                     | 0,2      |
| Minerální premix stopových prvků <sup>2)</sup>                               | 0,1      |
| celkem 100,0                                                                 |          |

<sup>1)</sup> Vitaminový premix poskytuje 3000 IU vitamínu A, 900 ICU vitamínu D, 40 mg vitamínu E, 0,7 mg vitamínu K, 1000 mg cholinu, 70 mg niacinu, 4 mg pantothenové kyseliny, 4 mg riboflavinu, 0,10 mg vitamínu B<sub>12</sub>, 0,10 mg biotinu a 125 mg ethoxycinu na kg kompletního krmiva.

<sup>2)</sup> Minerální premix stopových prvků poskytuje 75 mg manganu, 50 mg zinku, 25 mg železa a 1 mg jodu na kg kompletního krmiva.

Benzenaminové antikokcidiální činidlo se může přimíchávat do každého takového krmiva pro drůbež, takže hotové krmivo obsahuje přibližně 20 až 500 gramů benzenaminu na tunu krmiva. Například přibližně 300 mg sloučeniny, jako je N-(2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl)-4-(trifluormethoxy)-benzenamin se může přidávat do přibližně jedné tuny shora uvedeného směsi pro vykrmené brojlerky. Podobně přibližně 200 až přibližně 300 g N-(2-trifluormethyl-5-chlor-4,6-

-dinitrofenyl)-4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-benzenaminu se může rovnoměrně vmíchat do jedné tuny shora uvedeného krmiva pro vykrmené krůty.

Shora uvedené benzenaminy se také mohou formulovat na krmivovou směs. Například benzenamin se může smíchat s nosičem v podstatě inertním, jako jsou mleté slupky z rýže, sójová moučka, kukuřičný předprodukt, fermentační mycelium a podobné látky. Může se použít také nosičů s výživnou hodnotou, jako je obilí. Taková směs nosiče a benzenaminového antikokcidiálního prostředku obsahuje s výhodou přibližně 5 až 90 %, méně hmotnostně, benzenaminového antikokcidiálního činidla a především přibližně 20 až 70 % hmotnostních. Takový předsměšový přípravek se pak mísí s normální dávkou krmiva tak, aby účinná složka byla obsažena v množství přibližně 20 až 500 g na tunu hotové krmné směsi.

Sloučenin, připravených způsobem podle vynálezu, se také může používat rozpouštěných v pitné vodě, například v napájecí vodě pro kuřata a krůty. Pro takové přípravky je popřípadě výhodné použít fyziologicky vhodné soli benzenaminu, jako například sodné nebo draselné soli, které jsou obecně v podstatě rozpustné ve vodě. Pro takové přípravky se obvykle připravují ve vodě rozpustné prášky nebo ve vodě dispergovatelné prášky obsahující benzenamin ve směsi s nosičem, jako je dextróza, sacharóza, dimethylsulfoxid nebo jiné vhodné ředidlo. Zpravidla je benzenamin obsažen v takovém přípravku v množství přibližně 0,01 až 30 % hmotnostních. Takové práškové nebo kapalné přípravky se vhodně přidávají do napájecí vody pro drůbež na místě podávání napájecí vody.

Antikokcidiální účinnost N-nitrofenyl-polyfluoralkoxybenzenaminů shora uvedených obecných vzorců se může stanovit standardní zkouškou in vivo na kuřatech. Typické hodnocení se provádí tímto způsobem:

Jednotýdenní brojlerová kuřata se umístí do pěti klecí a podávají se jim léčebné nebo kontrolní dávky zpravidla jeden den před infekcí oocytou organismu způsobujícího kokcidiózu. Kuřatům se podává příslušná dávka po určitou dobu, zpravidla sedm dní. Obecně se ošetření opakuje vždy třikrát až šestkrát.

Antikokcidiální účinnost se zpravidla stanoví posouzením napadení kuřat, může se však také použít jiných způsobů pro hodnocení účinnosti. Při stanovení míry napadení se kuřata usmrtí a závažnost napadení se posuzuje stupnicí 0 až 4, přičemž zdravá kuřata se hodnotí známkou 0, mimořádně indikovaná kuřata se hodnotí známkou 4 a střední stupeň napadení kuřat se hodnotí známkou 1, 2, 3. Pro hodnocení se používá střední hodnoty všech kuřat podrobených danému ošetření.

V tabulce I jsou výsledky hodnocení N-(2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl)-4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenaminu. Výsledky jsou statistickou analýzou střevního napadení kohoutků—broilerů za použití zkoušky Duncanovy (P menší než 0,05) a Gebhardtova algoritmu pro nestejnou veli-

kost vzorku. Hodnoty jsou uvedeny s písmenným exponentem a tyto hodnoty nenásledované obecným písmenem jsou významně odlišné. Drůbež se inokuluje kmenem Eimeria acervulina (kmen 59) a Eimeria maxima (kmen F. S. 177).

Tabulka I

| Ošetření                                                                     | Dávka<br>ppm | Míra střevního napadení<br>opakováno | střed             |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------|-------------------|
| Infikovaná kontrolní drůbež (žádné léčivo)                                   |              | 3                                    | 4,93 <sup>c</sup> |
| N-(2,4-dinitro-6-trifluormethylfenyl)-4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzenamin | 10           | 3                                    | 3,00 <sup>b</sup> |
|                                                                              | 20           | 3                                    | 0,20 <sup>a</sup> |
|                                                                              | 30           | 3                                    | 0,00 <sup>a</sup> |
|                                                                              | 50           | 3                                    | 0,00 <sup>a</sup> |

Provádí se podobné hodnocení pro porovnání benzenaminu, připraveného způsobem podle vynálezu s antikokcidiózním prostředkem známým jako monensin. Zjišťuje se míra intestinálního a cecálního poškození

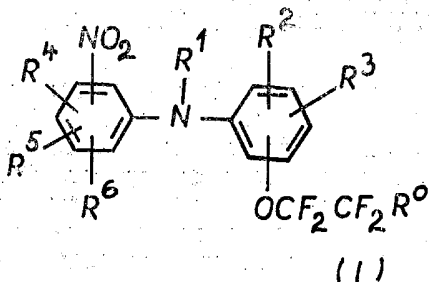
brojlerových kohoutků inokulovaných Eimeria acervulina (kmen 59), Eimeria tenella (kmen 155) a Eimeria maxima (kmen F. S. 177). Výsledky jsou uvedeny v tabulce II.

Tabulka II

| Ošetření                                                                               | Dávka<br>(ppm) | Míra poškození              |       |                        |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------|-------|------------------------|-------|
|                                                                                        |                | intestinálního<br>opakováno | střed | cecálního<br>opakováno | střed |
| Infikovaná kontrolní drůbež<br>(žádné léčivo)                                          |                | 2                           | 5,60  | 2                      | 3,55  |
| Monensin                                                                               | 25             | 2                           | 4,50  | 2                      | 3,50  |
|                                                                                        | 50             | 2                           | 0,90  | 2                      | 1,73  |
|                                                                                        | 100            | 3                           | 0,00  | 3                      | 0,00  |
| N-(2,4-dinitro-6-trifluormethyl-<br>fenyl)-4-(1,1,2,2-tetrafluor-<br>ethoxy)benzenamin | 8              | 2                           | 6,00  | 2                      | 3,75  |
|                                                                                        | 15             | 2                           | 1,87  | 2                      | 3,30  |
|                                                                                        | 30             | 3                           | 0,20  | 3                      | 1,73  |

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy benzaminové sloučeniny obecného vzorce I



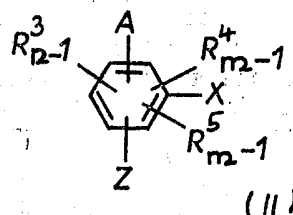
kde znamená

- R<sup>0</sup> atom vodíku nebo atom fluoru,
- R<sup>1</sup> atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,
- R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> na sobě nezávisle atom vodíku nebo atom halogenu,
- R<sup>4</sup> atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1

až 4 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxypodílu,

R<sup>5</sup> atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu nebo aminoskupinu,

R<sup>5</sup> atom vodíku, atom halogenu, nitroskupiných fyziologicky přijatelných solí, vyznačený tím, že se v nereaktivním organickém rozpouštědle v přítomnosti silné zásady nechává reagovat ekvimolární množství substituovaného fenylového elektrofilního činidla obecného vzorce II



kde

$R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam uvedený u obecného vzorce I a kde znamená

A nitroskupinu, atom vodíku nebo atom halogenu,

X atom halogenu nebo rovnocennou uvolňovanou skupinu,

Z skupinu vzorce

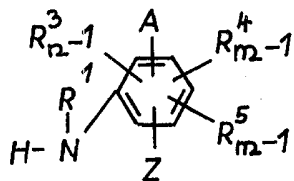
$-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{H}$ ,

atom vodíku nebo nitroskupinu,

n a m celé číslo 1 nebo 2 za podmínky, že v případě, kdy Z znamená skupinu obecného vzorce

$-\text{OCF}_2\text{CF}_3$  nebo  $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{H}$

znamená A atom vodíku nebo halogenu, n celé číslo 2, m celé číslo 1 a v případě, kdy Z znamená atom vodíku nebo nitroskupinu, znamená A nitroskupinu, n celé číslo 1 a m celé číslo 2, s fenylaminem obecného vzorce III



( III )

kde

$R^1$  má význam uvedený u obecného vzorce I,

$R^3$ , A, Z,  $R^4$ ,  $R^5$ , m a n má význam uvedený u obecného vzorce II, za podmínky, že v případě, že Z znamená atom vodíku nebo nitroskupinu, znamená A nitroskupinu, m celé číslo 2, n celé číslo 1 a v případě, kdy Z znamená skupinu vzorce

$-\text{OCF}_2\text{CF}_3$  nebo  $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{H}$

znamená A atom vodíku nebo halogenu, n celé číslo 2, m celé číslo 1, načež se popřípadě alkyluje sloučenina obecného vzorce I, kde  $R^1$  znamená atom vodíku, nebo se esterifikuje získaná sloučenina obecného vzorce I, kde  $R^4$  znamená karboxylovou skupinu nebo se halogenuje sloučenina obecného vzorce I, kde  $R^2$  a  $R^3$  znamená atom vodíku, nebo popřípadě pokud se získává sloučenina obecného vzorce I ve formě fyziologicky vhodné soli, nechává se reagovat se zásadou sloučenina obecného vzorce I, kde  $R^1$  znamená atom vodíku.