



ES 449953 AI  
FECHA DE PATENTACION  
19-7-76

PATENTE DE INVENCIÓN

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISORARIA
	C07D//A01N;A61K;A23K	
64 TITULO DE LA INVENCIÓN		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS DE QUIAZOLINA.		
71 SOLICITANTE (S)		
DIAMOND SHAMROCK CORPORATION		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1100 Superior Avenue, Cleveland, Ohio 44114, Estados Unidos.		
72 INVENTOR (ES)		
Hernan Horn, Sheldon B. Greenbaum y Charles M. Ely, Walter Hacke y David A. Olle.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

OF.

BAD ORIGINAL

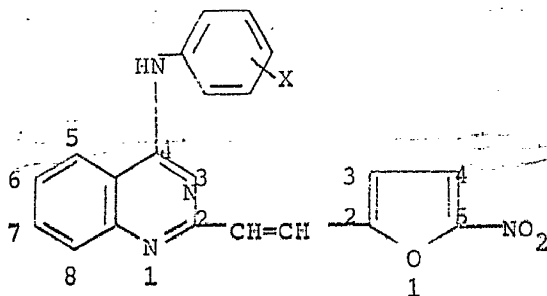


1       compuestos no producen ninguna mejora del aprovechamiento  
del pienso. . Uno de estos compuestos es el producto del  
Ejemplo 1 de la patente estadounidense 3.542.784 de Burch,  
2-(5-nitro-2-furil)-4-(o-hidroxianilino)quinazolina. Además,  
5       se ha observado que otro compuesto de la técnica anterior,  
el 1,4-dióxido de quinazolina presenta escasa promoción del  
crecimiento y mejora del aprovechamiento del pienso en  
los ensayos con animales criados en condiciones óptimas.

10       Existe una clara necesidad de compuestos orgánicos  
que provoquen el crecimiento y mejoren la eficiencia de ali-  
mentación cuando se utilizan en la cría de animales de impor-  
tancia económica.

COMPENDIO DE LA INVENCION

15       Se ha encontrado que la inserción de un grupo vinilo  
entre los anillos de nitrofurano y quinazolina no solamente  
producen marcado aumento de la actividad contra Streptococcus  
faecalis sino que también da lugar a la formación de compues-  
tos con útiles propiedades estimulantes del crecimiento y un  
20       marcado aumento en el aprovechamiento del pienso cuando se  
incorporan a piensos para animales en experimentos con anima-  
les que se encuentran en un estado nutricional altamente ade-  
cuado. Estos compuestos, las 2-[2-(5-nitro-2-furil)vinil]-4-  
(anilino)quinazolinas, se preparan por reacción de 2-[2-(5-ni-  
tro-2-furil)vinil]-4-cloroquinazolina con anilina o un ami-  
25       nofenol. Estas quinazolinas responden a la siguiente fórmula:



1 donde X es hidrógeno o un radical o-hidroxil, m-hidroxil y p-hidroxil.

Estos compuestos son eficaces como bactericidas contra las bacterias como S. faecalis y también son útiles para producir un mayor desarrollo y un mayor aprovechamiento del pienso cuando se agregan a los piensos para animales.

5 DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Las 2-{2-(5-nitro-2-furil)vinil}-4-(anilino)quinazolininas útiles son:

- 10 2-{2-(5-nitro-2-furil)vinil}-4-(anilino)quinazolina  
2-{2-(5-nitro-2-furil)vinil}-4-(p-hidroxianilino)quinazolina  
2-{2-(5-nitro-2-furil)vinil}-4-(o-hidroxianilino)quinazolina  
2-{2-(5-nitro-2-furil)vinil}-4-(m-hidroxianilino)quinazolina

15 Estas quinazolininas aumentan el rendimiento de animales como pollos, cerdos y ganado vacuno. Aumentan la velocidad de crecimiento, el aprovechamiento del pienso y reducen las pérdidas que se producen en los animales durante periodos de tensión tales como destete, elevada temperatura ambiental y movimiento.

20 La adición de estas quinazolininas a fórmulas típicas para piensos de animales da lugar a piensos para animales que producen los resultados deseables de estímulo del crecimiento, aumento del aprovechamiento del pienso y alivio de la tensión en los animales. Si se desea, puede prepararse una premezcla mezclando la quinazolina con un vehículo adecuado o una parte alícuota del pienso animal. La premezcla puede prepararse utilizando vehículos como harina de soja, harina de alfalfa, harina de aceite de semilla de algodón, 25 harina de aceite de linaza, harina de maíz, melazas de caña, 30 urea, harina de huesos y harina de carazo así como cualquier

1 otro ingrediente adecuado utilizado en la formulación de  
piensos. Cuando se utiliza una premezcla, es mucho más sencillo  
obtener una distribución uniforme de la quinazolina en  
el pienso.

5 La proporción de la quinazolina utilizada en la pre-  
mezcla puede variar dentro de límites bastante amplios, por-  
que la cantidad en el pienso acabado puede ajustarse mezclan-  
do una cantidad apropiada de la premezcla para obtener la  
10 dosis deseada. La ventaja de la premezcla es que el fabrican-  
te de piensos puede mezclarla con otros ingredientes como ve-  
hículos para producir suplementos de piensos o piensos concen-  
trados con el nivel de quinazolina deseado. La premezcla pue-  
de ser agregada después directamente a la ración básica que  
15 contiene proteínas, grasas, fibras, hidratos de carbono, vita-  
minas y minerales suficientes para responder a las necesidades  
nutritivas del animal al que está destinado el pienso. La  
mayor parte de estas sustancias se encuentran en los piensos  
naturales como harina de alfalfa, harina de maíz, harina de  
20 soja, avena, trigo y subproductos del trigo, melazas de caña  
y similares. Frecuentemente puede agregarse sal yodada, hari-  
na de huesos, minerales traza y urea a los piensos para gana-  
do vacuno para proporcionar los minerales necesarios y nitró-  
geno adicional. La premezcla también puede ser utilizada como  
aderezo terminal del pienso o de cualquier forraje basto como  
25 heno, productos de ensilaje, carazos molinos, que son adminis-  
trados a los animales. Si se desea, la quinazolina puede ser  
formulada en forma líquida de manera que pueda ser administra-  
da al animal en forma de bebida o pienso líquido. La cantidad  
de quinazolina en el pienso acabado puede variar aproximada-  
30 mente entre 10 y 200 g por tonelada de pienso, con una proporción.

1 preferida de alrededor de 10 a 50 g por tonelada de pienso.  
Si se desea, pueden introducirse otros suplementos dietéticos  
5 como antibióticos, drogas sulfa, vitaminas, minerales y  
medicamentos en combinación con la quinazolina en los pien-  
sos para animales.

La cantidad preferida de quinazolina que se encuen-  
tra en la ración diaria para las especies aviares (pollos,  
pavos, etc) y cerdos puede variar aproximadamente entre 10  
10 y 50 g por tonelada y para el ganado vacuno, ovejas y caba-  
llos entre 25 mg y 70 mg por cabeza al día.

Para una mayor comprensión de la naturaleza y objeti-  
vo de esta invención, podemos remitir a los siguientes ejem-  
plos. Los ejemplos se dan simplemente para ilustrar la inven-  
ción y no deben considerarse en un sentido limitativo. Todas  
15 las partes, proporciones y cantidades se dan en peso salvo  
indicación en contrario. Los términos g, l, °C, °F, lb y T  
se utilizan para indicar gramos, litros, grados centígrados,  
grados Fahrenheit, libras y toneladas respectivamente, en es-  
tos ejemplos. El aprovechamiento del pienso, en el sentido  
20 utilizado aquí, se refiere a los kilogramos de pienso reque-  
ridos para producir un aumento de peso corporal de 1 kilo-  
gramo. Por lo tanto, una mejora del aprovechamiento del pien-  
so implica que se requiere menos pienso para obtener una can-  
tidad dada de aumento de peso corporal.

25 EJEMPLO 1

Este ejemplo describe la preparación de 2-[2-(5-ni-  
tro-2-furil)vinil]-4-(p-hidroxianilino)quinazolina (V). En es-  
ta preparación, el hidrocloreuro de antranilamida se convierte  
30 en 2-metil-4-(3H)quinazolinona (I) y el diacetato de 5-nitro-  
furfurilideno en 5-nitro-2-furancarboxaldehído (II); después

1 se hacen reaccionar (I) y (II) para dar 2-{2-(5-nitro-2-fu-  
ril)vinil}-4-(3H)quinazolinona (III); a continuación se clo-  
ra (III) para obtener 2-{2-(5-nitro-2-furil)vinil}-4-cloro-  
quinazolina (IV) que se hace reaccionar con p-aminofenol  
5 para obtener el producto deseado, 2-{2-(5-nitro-2-furil)vi-  
nil}-4-(p-hidroxianilino)quinazolina (V), que se citará en  
los ejemplos subsiguientes como producto del Ejemplo 1. El  
procedimiento seguido en esta preparación es el siguiente:

2-Metil-4-(3H)quinazolinona (I)

10 Se prepara hidrocioruro de antranilamida agregando  
20 ml de ácido clorhídrico concentrado (37 % en peso) a una  
solución de 27,3 g de antranilamida en 200 ml de metanol. Es-  
ta mezcla se enfría en un baño de hielo para precipitar el  
hidrocioruro que después se recoge y seca para obtener un  
15 producto que funde a 234°C con descomposición. Se calientan  
a reflujo durante 3 horas 17,4 g (0,1 moles) del hidrocioru-  
ro así obtenido con 100 ml de anhídrido acético y se deja  
en reposo durante la noche. Después la mezcla se enfría en  
un baño de hielo y el sólido se recoge por filtración en un  
20 embudo Buchner. La torta del filtro se suspende en 100 ml de  
agua y se calienta para favorecer la solución y después se  
añade amoníaco acuoso al 28 % hasta que la mezcla es alcali-  
na. Después de enfriar, la 2-metil-4-(3H)quinazolinona preci-  
pita en forma sólida que se recoge, se lava con una pequeña  
25 cantidad de agua fría y se seca a 70°C para obtener 6,72 g  
del producto deseado. La 2-metil-4-(3H)quinazolinona funde  
a 236-8°C y se obtiene con un rendimiento del 42 %.

5-Nitro-2-furancarboxaldehído (II)

30 Se añaden poco a poco 86,5 g de diacetato de 5-nitro-  
furfurilidina a 90 ml de ácido sulfúrico (al 73 % en peso),

1 durante un periodo de 10 a 15 minutos. La mezcla se agita  
durante 30 minutos a la temperatura ambiente y durante 10 mi-  
nutos a 50°C, se enfría a 30°C y después se vierte sobre  
5 150 g de hielo machacado. Se filtra la mezcla, se seca lo  
mas posible con aspiración en un embudo Buchner con ayuda de  
un dique deflector de goma y así se obtienen 51,5 g de 5-ni-  
tro-2-furancarboxaldehído que funde a 32-34°C.

2-{ 2-(5-Nitro-2-furil)vinil }-4-(3H)quinazolinona (III)

10 A 16 g (0,1 moles) de 2-metil-4-(3H)quinazolinona  
se añaden 100 ml de anhídrido acético, 0,5 ml de ácido sulfú-  
rico al 96 % y 20 g (0,14 moles) de 5-nitro-2-furancarboxal-  
dehído y la mezcla se agita durante 2 horas a 50-60°C. La  
mezcla de reacción se vierte en agua y se hierve durante 10  
15 minutos. Después permanece en reposo durante la noche y lue-  
go el producto se recoge por filtración, se lava con agua y  
después con metanol. Se obtiene un sólido amarillo que pe-  
sa 12,50 g (rendimiento: 44 %), p.f. 327°C. Esta 2-{ 2-(5-ni-  
tro-2-furil)vinil }-4-(3H)quinazolinona sólida se utiliza pa-  
ra preparar los derivados cloro (IV) y (V) descritos a con-  
20 tinuación.

2-{ 2-(5-Nitro-2-furil)vinil }-4-cloroquinazolina (IV)

25 Un matraz de tres bocas y 500 ml de capacidad, pro-  
visto de agitador, refrigerante de reflujo y protegido con un  
deseccador de cloruro cálcico, se carga con 9,0 g (0,043 moles)  
de pentacloruro de fósforo y 70 ml de oxiclورو de fósforo  
y se agita la mezcla. A esta mezcla se añaden 11,3 g (0,04 mo-  
les) de 2-{ 2-(5-nitro-2-furil)vinil }-4-(3H)quinazolinona y  
se termina de agregar al matraz con 15 ml de oxiclورو de  
fósforo. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas, se  
30 enfría en un baño de hielo y se diluye con 150 ml de éter di-

1 etílico. La 2-{2-(5-nitro-2-furil)vinil}-4-cloroquinazolina  
que precipita se recoge por filtración, se lava con 100-150  
ml de éter dietílico, se suspende en 100 ml de éter dietíli-  
co y después se filtra de nuevo para dar 8,09 g del producto  
5 deseado que funde a 252-4°C con descomposición. El producto  
se recristaliza en tolueno (se requieren grandes volúmenes)  
o se extrae en un extractor Soxhlet con tolueno para obtener  
cristales amarillos de 2-{2-(5-nitro-2-furil)vinil}-4-cloro-  
quinazolina que funde a 264-5°C con descomposición.

10

Análisis para  $C_{14}H_8ClN_3O_3$  (%):

Calculado : C, 55,74; H, 2,67; N, 13,93; Cl, 11,75

Encontrado: C, 56,00; H, 3,19; N, 13,61; Cl, 11,43.

2-{2-(5-Nitro-2-furil)vinil}-4-(p-hidroxianilino)quinazolina(V)

15

Un matraz Erlenmeyer de 250 ml, provisto de agita-  
dor magnético y un baño de aceite para calentarlo, se carga  
con 8,0 g (0,07 moles) de p-aminofenol y 25 ml de dimetilfor-  
mamida. Después de disolver el p-aminofenol por agitación,  
se añaden 9,05 g (0,03 moles) de 2-{2-(5-nitro-2-furil)vi-  
nil}-4-cloroquinazolina. Después la mezcla de reacción se ca-  
20 lienta a 70-90°C durante 2 horas, transcurridas las cuales  
se añaden 60 ml de agua; después de enfriar la solución, se  
introduce en un frigorífico para su cristalización. Al cabo  
de 3 días, se recoge el sólido amarillo parduzco, se lava pri-  
mero con agua y después con metanol y a continuación se seca  
25 para obtener 7,20 g de un producto que funde a 250-60°C con  
descomposición. Por recristalización en una mezcla 1:1 de di-  
metilformamida y metanol se obtienen 6,5 g de cristales de co-  
lor naranja del producto purificado que funde a 270-2°C con  
descomposición.

30

Análisis para  $C_{20}H_{14}N_4O_4$  (%):

1                   Calculado : C, 64,16; H, 3,76; N, 14,96  
                  Encontrado: C, 63,77; H, 4,01; N, 14,45

EJEMPLO 2

2-{2-(5-Nitro-2-furil)vinil}-4-(o-hidroxianilino)quinazolina (VI)

5                   Un Erlenmeyer se carga con 4,2 g (0,044 moles) de  
                  m-aminofenol y 100 ml de dimetilformamida. La carga se agita  
                  para disolver el m-aminofenol y se añaden 6,5 g (0,02 moles)  
                  de 2-{2-(5-nitro-2-furil)vinil}-4-cloroquinazolina (IV). La  
10                  mezcla de reacción se hace reaccionar como en el Ejemplo 2  
                  para dar 6,5 g de producto crudo, un sólido amarillo que  
                  funde a 241-2°C con descomposición. Se recristalizan 5,5 g  
                  en 40 ml de dimetilformamida y a la solución caliente se  
                  añaden 14 ml de metanol y después se enfría para que recrisc-  
15                  talice. El producto purificado, 4,2 g de agujas amarillas,  
                  funde a 255-6°C con descomposición

                  Análisis para  $C_{20}H_{14}N_4O_4$  (3):

                  Calculado : C, 64,16; H, 3,76; N, 14,96

                  Encontrado: C, 63,90; H, 3,83; N, 15,36.

EJEMPLO 3

2-{2-(5-Nitro-2-furil)vinil}-4-(o-hidroxianilino)quinazolina (VII)

20                  Un Erlenmeyer provisto de agitador magnético y un ba-  
                  ño de aceite para calentarlo se carga con 5,0 g (0,046 moles)  
                  de o-aminofenol y 100 ml de dimetilformamida. Se agita la  
                  carga para disolver el o-aminofenol y se añaden 6,0 g (0,02  
25                  moles) de 2-{2-(5-nitro-2-furil)vinil}-4-cloroquinazolina  
                  (IV). La mezcla de reacción se deja reaccionar a 80-90°C du-  
                  rante 2 horas para formar un precipitado naranja; se añaden  
                  100 ml de agua a la mezcla caliente que después se deja en-  
                  fríar y se introduce durante la noche en un frigorífico para  
30                  que cristalice. Se recoge el sólido, se lava con metanol y se

1       seca para obtener 7,5 g de un sólido de color ante parduzco  
que funde a 224-6°C con descomposición. Una solución del pro-  
ducto en 100 ml de dimetilformamida se trata con carbón acti-  
vo y se filtra. Se añade una primera porción de 75 ml de me-  
5       tanol al filtrado caliente y después 25 ml más. Enfriando  
y rascando las paredes se obtienen 5,5 g de cristales de co-  
lor naranja del producto purificado que funde a 230-1°C con  
descomposición.

Análisis para  $C_{20}H_{14}N_4O_4$  (%):

10       Calculado : C, 64,16; H, 3,76; N, 14,96

Encontrado: C, 63,96; H, 3,76; N, 14,97.

EJEMPLO 4

2-(2-(5-Nitro-2-furil)vinil)-4-anilinoquinazolina (VIII)

15       Un matraz de 250 ml provisto de agitador, refrige-  
rante de reflujo y termómetro, se carga con 4,1 g (0,044 mo-  
les) de anilina y 100 ml de dimetilformamida. La carga se  
agita para disolverla y se añaden 6 g (0,02 moles) de 2-(2-  
(5-nitro-2-furil)vinil)-4-cloroquinazolina (IV). La mezcla  
se hace reaccionar hasta 130-2°C durante 2 horas para formar  
20       una solución de color rojo oscuro. Se añaden 75 ml de agua a  
la solución caliente que se deja en reposo a la temperatura  
ambiente durante la noche y después se enfría durante una  
hora en un baño de hielo. Se recoge el sólido que cristaliza,  
se lava con metanol y se seca para dar 5,5 g de un sólido  
25       pardo. El sólido se disuelve en 50 ml de dimetilformamida  
caliente, se decolora con carbón activo y se precipita agre-  
gando 100 ml de metanol, enfriando y rascando las paredes  
para inducir la cristalización. Se recoge el sólido precipi-  
tado y se lava con metanol para dar 3,3 g de producto, p.f.  
30       183°C. Este producto se recrystaliza en 30 ml de ácido acéti-

1 co glacial, se trata con carbón decolorante y se deja cris-  
talizar para dar 2,2 g de producto purificado, p.f. 184-6°C.

Análisis para  $C_{20}H_{14}N_4O_3$  (%):

Calculado : C, 67,04; H, 3,94; N, 15,63

5 Encontrado: C, 67,93; H, 4,14; N, 15,46.

#### EJEMPLO 5

##### Ensayo bactericida

Se examinan unas formulaciones de ensayo para deter-  
minar su actividad bactericida y/o bacteriostática contra los  
10 organismos experimentales indicados en las Tablas A y B. Es-  
tos organismos se seleccionaron como representativos de agen-  
tes patógenos de importancia comercial que afectan a "la  
ganadería". Se eligió como control positivo el antibióti-  
co clorotetraciclina debido a su amplio espectro de actividad  
15 contra un gran número de organismos y su actividad puede ser  
utilizada con fines comparativos.

Se prepararon unas formulaciones básicas de ensayo  
del producto de los Ejemplos 1, 2 y 3 y de clorotetraciclina  
20 disolviendo 16 mg (0,016 g) en 2,0 ml de una solución emulgen-  
te patrón (0,25 % de Triton X-155 en acetona, en volumen) y  
llevando cada solución a 50 ml con agua desionizada. La con-  
centración del compuesto de ensayo en la formulación básica  
era de 320 ppm. Se obtuvieron concentraciones menores del com-  
puesto de ensayo diluyendo la formulación básica con una so-  
25 lución al 4 % del emulgente patrón en agua desionizada de for-  
ma que cada dilución en la serie difería solamente por el con-  
tenido en compuesto de ensayo.

Se preparó y esterilizó en autoclave un agar nutrien-  
te-soja triptica (ANT) constituido por 2,0 % de Bactoagar Dif-  
30 co, 0,8 % de caldo nutriente (Difco) y 0,5 % de caldo de soja

1 tríptico (Difco). A 8 ml de ANT fundido se agregó una parte  
alícuota de 2 ml de cada formulación de ensayo. Después esta  
mezcla se colocó sobre una placa Petri de poliestireno esté-  
ril (100 x 15 mm). Después de solidificado el agar, se apli-  
5 caron simultáneamente bandas de suspensiones de cada uno de  
los organismos de ensayo sobre la superficie del agar. Las  
placas inoculadas se incubaron durante 48 horas a 28°C. La  
inhibición del crecimiento de cada organismo, fué classifica-  
da mediante comparación visual con el organismo que se desa-  
10 rrollaba sobre ágar no tratado. La inhibición del crecimen-  
to, registrada como porcentaje de control, se clasificó en  
tres categorías como sigue: 0 % de control, crecimiento equi-  
valente al del agar no tratado; 50 % del control, desarrollo  
escaso y colonias separadas; 100 % de control, no hay creci-  
15 miento visible ni desarrollo de colonias. Los resultados de  
estos ensayos se encuentran en la Tabla A. Estos resultados  
indican que los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3 y 4 eran  
considerablemente más eficaces (es decir, presentaban una in-  
hibición del 100 % a concentraciones considerablemente meno-  
20 res) que la clorotetraciclina contra S. faecalis, E. rhusio-  
pathiae, B. bronchiseptica, S. agalactiae, grupo E de  
Streptococcus y Vibrio coli.

25

30

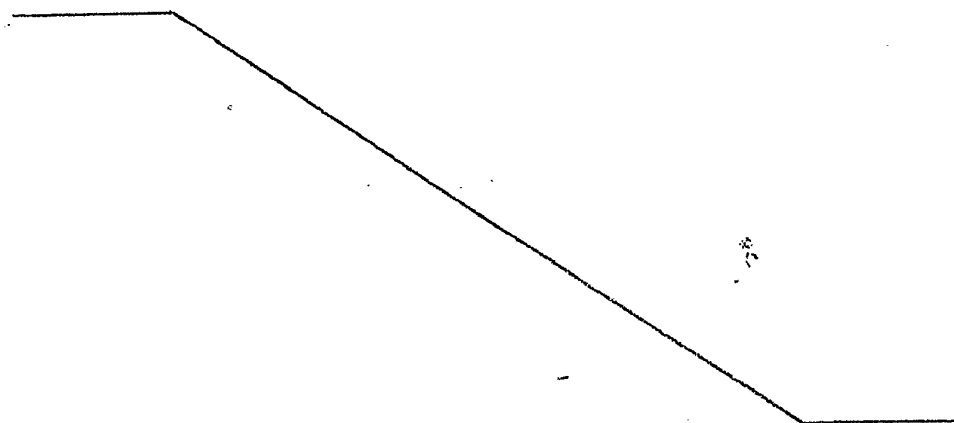


TABLA A.

Ensayos bactericidas:

Producto del Ej.	Organismo experimental(a)	% de inhibición a la concentración indicada (grm)												
		64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125	0		
1	EC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Sa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Sf	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	Sc	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Sg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Er	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	Bb	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	St	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Sta	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	StE	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2	Vc	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	EC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Sa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Sf	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	0	0
	Sc	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Sg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Er	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	Bl	100	100	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	St	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Sta	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
3	SaE	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	Vc	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	EC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Sa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Sf	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	0	0	0

1

5

10

15

20

25

30



TABLA A

Ensayos bactericidas

Exposición a la concentración indicada (ppm)

16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
00	100	100	100	100	100	100	100
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
00	100	100	100	100	100	100	100
00	100	100	100	100	100	100	100
0	0	0	0	0	0	0	0
00	100	100	100	100	100	100	100
00	100	100	100	100	100	100	100
0	0	0	0	0	0	0	0
00	100	100	100	100	100	100	100
00	100	100	100	100	100	100	100
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
100	100	100	100	100	100	50	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
100	100	100	100	100	100	100	100
100	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
100	100	100	100	100	100	100	100
100	100	100	100	100	100	100	100
100	100	100	100	100	100	100	100
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
100	100	100	100	100	50	0	0

TABLA A (continuación)

Ejemplo	Producto del Organismo experimental (a)	% de inhibición a la concentración indicada (ppm)											
		64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125		
3	Sc	100	100	100	50	50	0	0	0	0	0	0	0
	Sg	100	100	100	50	50	0	0	0	0	0	0	0
	Er	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	Bb	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	St	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Sta	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	StE	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	Vc	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	Ec	100	-	100	-	0	-	-	-	-	-	-	-
	Sa	100	-	100	-	0	-	-	-	-	-	-	-
	Sf	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	-	-
	Sc	100	-	100	-	0	-	0	-	0	-	-	-
	Sg	100	-	100	-	0	-	0	-	0	-	-	-
	Er	100	-	100	-	10	-	10	-	10	-	-	-
	Bb	100	-	0	-	0	-	0	-	0	-	-	-
	St	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	-	-
	Sta	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	-	-
	StE	100	-	100	-	0	-	0	-	0	-	-	-
	Vc	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	-	-

(a) Clave de los organismos experimentales

- EC = Escherichia coli
- Sa = Staphylococcus aureus
- Sf = Streptococcus faecalis
- Sc = Salmonella choleraesuis
- Sg = Salmonella gallinarum
- Er = Erysipelothrix rhusiopathiae
- Bb = Bordetella bronchiseptica
- St = Salmonella typhimurium
- Sta = Streptococcus agalactiae

StE = Streptococcus grupo E

Vc = Vibrio coli

(b) Clorotetraciclina.

1

5

10

15

20

25

30

TABLA A (continuaci

Producto del Ejemplo	Organismo experimental (a)	% de inhibición a la conc					
		64	32	16	8	4	
5	3 Sc	100	100	100	50	50	
	Sg	100	100	100	50	50	
	Er	100	100	100	100	100	
	Bb	100	100	100	100	100	
	St	0	0	0	0	0	
10	Sta	100	100	100	100	100	
	StE	100	100	100	100	100	
	Vc	100	100	100	100	100	
	CTC (b)	Ec	100	-	100	-	0
		Sa	100	-	100	-	0
Sf		100	-	100	-	100	
Sc		100	-	100	-	0	
Sg		100	-	100	-	0	
15	Er	100	-	100	-	10	
	Bb	100	-	0	-	0	
	St	0	-	0	-	0	
	20	Sta	100	-	100	-	100
		StE	100	-	100	-	0
Vc		100	-	100	-	100	

(a) Clave de los organismos experimentales

- |    |  |                                  |
|----|--|----------------------------------|
| 25 | Ec = <u>Escherichia coli</u>             | StE = <u>Streptococcus</u> grupo |
|    | Sa = <u>Staphylococcus aureus</u>        | Vc = <u>Vibrio coli</u>          |
|    | Sf = <u>Streptococcus faecalis</u>       | (b) Clorotetraciclina.           |
|    | Sc = <u>Salmonella cholerasuis</u>       |                                  |
|    | Sg = <u>Salmonella gallinarum</u>        |                                  |
|    | Er = <u>Erysipelothrix rhusiopathiae</u> |                                  |
|    | Bb = <u>Bordetella bronchiseptica</u>    |                                  |
|    | St = <u>Salmonella typhimurium</u>       |                                  |
| 30 | Sta = <u>Streptococcus agalactiae</u>    |                                  |

TABLA A (continuación)

% de inhibición a la concentración indicada (ppm)									
64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125
00	100	100	50	50	0	0	0	0	0
00	100	100	50	50	0	0	0	0	0
00	100	100	100	100	100	100	100	100	100
00	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
00	100	100	100	100	100	100	100	100	100
00	100	100	100	100	100	100	100	100	100
00	100	100	100	100	100	100	100	100	100
00	-	100	-	0	-	0	-	-	-
00	-	100	-	0	-	0	-	-	-
00	-	100	-	100	-	100	-	-	-
00	-	100	-	0	-	0	-	-	-
00	-	100	-	0	-	0	-	-	-
00	-	100	-	10	-	0	-	-	-
00	-	0	-	0	-	0	-	-	-
0	-	0	-	0	-	0	-	-	-
100	-	100	-	100	-	0	-	-	-
100	-	100	-	0	-	0	-	-	-
100	-	100	-	100	-	0	-	-	-

imentales

StE = Streptococcus grupo E

Vc = Vibrio coli

(b) Clorotetraciclina.

iae

a

EJEMPLO 6  
Ensayo bactericida

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Se determinó la actividad bactericida y/o bacteriostática de diversas formulaciones de ensayo del producto del Ejemplo 4 contra los organismos experimentales citados en la Tabla B, utilizando el ensayo bactericida descrito en el Ejemplo 5. La inhibición del crecimiento del organismo con cada formulación de ensayo diluída fué clasificada visualmente por comparación con el organismo que se desarrollaba en una placa de agar de control no tratada. La inhibición del crecimiento registrada como porcentaje de control fué clasificada en tres categorías como sigue: 0 % de control, crecimiento equivalente al del agar no tratado; 50 % de control representa un desarrollo escaso y colonias separadas; y 100 % de control, no se observa el crecimiento de colonias individuales. Los resultados de estos ensayos se encuentran en la Tabla B.

TABLA B  
Ensayos bactericidas con 2-(2-(5-nitro-2-furil)vinil)-4-(anilino)quinazolina

% de control, crecimiento in vitro a los ppm indicados	Organismo experimental (a)				
	Ec	Sa	Sf	Sc	Sg
4	50	50	100	50	100
2	50	50	100	50	100
1	50	50	100	50	100
0,5	0	0	100	0	100
0,25	0	0	100	0	100
0,125	0	0	100	0	0
0,06	0	0	50	0	0
0,03	0	0	0	0	0
0,01	0	0	0	0	0
0,007	0	0	0	0	0

1 (a) Clave para los organismos experimentales

Ec = Escherichia coli

Sa = Staphilococcus aureus

Sf = Streptococcus faecalis

Sc = Salmonella cholerasuis

5 Sg = Salmonella gallinarum

EJEMPLO 7

Unos pollitos broiler cruzados de 120 días de edad fueron distribuidos uniformemente por pesos en 15 grupos de 8 pollos cada uno e introducidos en criaderos en batería. Los grupos de tratamiento de 40 pollos (5 duplicados) recibieron una de las tres raciones descritas a continuación durante un periodo de 4 semanas. Se realizaron por duplicado medidas semanales de pesos corporales y de consumo de pienso y estas medidas se utilizaron para calcular el aumento de peso y el aprovechamiento del pienso.

La ración básica de iniciación del broiler de tipo comercial que se utilizó en este estudio fue denominada Ración Básica y tenía la siguiente composición:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Porcentaje en peso</u>
20	Harina de maíz	55,5
	Harina de soja (50 % de proteína)	30,2
	Sebo	4,75
	Harina de pescado	3,75
	Desperdicios de carne y huesos	2,5
25	Harina de alfalfa	1,5
	Fosfato dicálcico	0,75
	Sal	0,3
	Piedra caliza molida	0,5
	Premezcla de vitaminas y minerales traza	0,25
30	Total	100,00 %

1           La ración básica anterior se mezcla con bacitracina  
a una proporción de 4 g/T como único estimulante del creci-  
miento para simular la práctica comercial. Esta mezcla se  
denomina Ración Básica + Bacitracina (4 g/T) y constituye el  
5 control negativo en este estudio.

Se prepara una segunda ración para reforzar la Ra-  
ción Básica + Bacitracina antes descrita con el Producto del  
Ejemplo 1 anterior, a una proporción de 200 g/T y se denomi-  
na Ración Básica + Bacitracina + Producto del Ejemplo 1  
10 (200 g/T). Se prepara una tercera ración reforzando la Ra-  
ción Básica + Bacitracina antes descrita con clorotetracikli-  
na (CTC) a una proporción de 200 g/T y se denomina Ración  
Básica + Bacitracina + Clorotetraciclina (200 g/T). La cloro-  
tetraciclina sirve como control positivo en este ensayo por-  
15 que ha presentado una intensa promoción del crecimiento en  
numerosos ensayos previos a este nivel terapéutico.

En la Tabla I se encuentra un resumen del aumento  
de peso corporal de 4 semanas y de los aprovechamientos del  
pienso. Las mejoras en el aumento del peso corporal y en los  
20 aprovechamientos del pienso fueron observadas para los cuatro  
grupos que recibían raciones reforzadas con el producto del  
Ejemplo 1 y clorotetraciclina. Un análisis estadístico median-  
te el método normalizado de análisis de variancia indica que  
la mejora del aumento de peso (para ambos) es significativa  
25 al nivel de probabilidad del 99,5 %, mientras que los aprove-  
chamientos del pienso mejorados (para ambos) son significati-  
vos al nivel de probabilidad del 99,9 %. El valor comercial  
del producto del Ejemplo 1 está indicado por el hecho de que  
estas respuestas significativas se obtuvieron además de la  
30 estimulación del crecimiento proporcionada por la presencia

1 de la bacitracina en la ración. Es importante observar que  
los controles negativos en este ejemplo y en los Ejemplos  
5 8 y 10 que siguen fueron caracterizados por unas rápidas  
velocidades de crecimiento. Este elevado nivel de crecimen-  
to y aprovechamiento del pienso por parte de los controles  
negativos hace que todas las respuestas a los compuestos ex-  
perimentales sean más significativas.

El término "promoción del crecimiento" se utiliza  
aquí para describir el efecto beneficioso de un compuesto  
10 al desencadenar una velocidad mayor de aumento de peso cuan-  
do se compara con el aumento de peso de los animales de con-  
trol que no reciben el compuesto. El término "aprovechamien-  
to del pienso" es un término normalmente utilizado en la  
cría de animales y constituye una medida de los kilogramos  
15 de pienso requeridos para producir un kilogramo de aumento  
de peso en el animal. Un valor matemático más bajo para el  
aprovechamiento del pienso refleja un resultado mejorado.  
Para simplificar las comparaciones, también se ha calculado  
el porcentaje de aumento del aprovechamiento del pienso en  
20 la sexta (última) columna de la Tabla I, dividiendo la di-  
ferencia entre los aprovechamientos del pienso del experi-  
mento y del control dados en la cuarta columna por el aprove-  
chamiento del pienso del control y multiplicando por 100. En  
este caso, como en el del aumento de peso (quinta columna),  
25 un resultado mejor viene indicado por un número positivo más  
alto.

30

TABLA I

Respuesta mejorada sobre la Ración Basal + Bacitracina (%)

Resultado medio de 4 semanas

Aumento Aprovechamiento de alimento

Aumento Aprovechamiento de alimento

Tratamiento

Número de pollos

Grupo

Grupo	Número de pollos	Tratamiento	Resultado medio de 4 semanas Aumento (g) to del pienso	Aprovechamiento tc del pienso	Respuesta mejorada sobre la Ración Basal + Bacitracina (%)
1	40	Ración Básica + Bacitracina (4 g/T)	694,5	1,721	-
2	40	Ración Básica + Bacitracina (4 g/T) + Producto del Ejemplo 1 (200 g/T)	739,8	1,597	+7,2
3	40	Ración Básica + Bacitracina (4 g/T) + Clorotetraciclina (200 g/T)	732,4	1,607	+6,6

1

5

10

15

20

25

30

TABLA I

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Grupo	Número de pollos	Tratamiento	Resultado med semanas	
			Aumen- to (g)	Aprove- to de
1	40	Ración Básica + Bacitracina (4 g/T)	694,5	
2	40	Ración Básica + Bacitracina (4 g/T) + Producto del Ejemplo 1 (200 g/T)	739,8	
3	40	Ración Básica + Bacitracina (4 g/T) + Clorotetraciclina (200 g/T)	732,4	

TABLA I

<u>Tratamiento</u>	<u>Resultado medio de 4 semanas</u>		<u>Respuesta mejorada sobre la Ración Basal + Bacitracina (%)</u>	
	<u>Aumento (g)</u>	<u>Aprovechamiento del pienso</u>	<u>Aumento</u>	<u>Aprovechamiento del pienso</u>
citracina (4 g/T)	694,5	1,721	-	-
citracina (4 g/T) jemplo 1 (200 g/T)	739,8	1,597	+6,5	+7,2
citracina (4 g/T) ina (200 g/T)	732,4	1,607	+5,5	+6,6

EJEMPLO 8

1 Este ejemplo pone de manifiesto la actividad promotora  
del crecimiento del Producto del Ejemplo 1 y de otros promo-  
tores del crecimiento a bajos niveles de reforzamiento del  
5 pienso. Unos pollos cruzados broiler de un día de edad fue-  
ron distribuidos por pesos iguales en grupos de 8 pollos  
cada uno y colocados en criadoras en batería. Los grupos de  
tratamiento de 32 pollos (4 duplicados) recibieron una de  
las 5 raciones descritas más adelante durante un periodo de  
10 4 semanas. Se realizaron por duplicado medidas semanales de  
los pesos corporales y del consumo de pienso y estas medi-  
das se utilizaron para calcular el aumento de peso y el apro-  
vechamiento del pienso.

15 La ración básica era la ración básica utilizada en el  
Ejemplo 7 anterior. Las 5 raciones restantes se obtuvieron  
mezclando las cantidades indicadas de bacitracina (4 g/T),  
clorotetraciclina (10 g/T), producto del Ejemplo 1 (10 g/T)  
y producto del Ejemplo 1 de la Patente Estadounidense  
20 3.542.784 de Burch (10 g/T) como promotores del crecimiento  
con la ración básica.

25 En la Tabla II se encuentra un resumen de los aumentos  
de peso corporal durante las 4 semanas y de los aprovecha-  
mientos del pienso. Se deduce de los resultados de la Ta-  
bla I que el producto del Ejemplo 1 presenta una mayor pro-  
moción del crecimiento que cualquiera de los otros promo-  
tores utilizados en este ensayo.

TABLA II

Grupo	Número de pollos	Tratamiento	Resultado medio de 4 semanas		Respuesta mejorada sobre la ración básica (8)	
			Aumento (g)	Aprovechamiento del pienso	Aumento	Aprovechamiento del pienso
1	32	Ración Básica	720,4	1,760	-	-
2	32	Ración Básica + Bacitracina (4 g/T)	703,6	1,739	-2,3	+1,2
3	32	Ración Básica + Clorotetraciclina (10 g/T)	714,2	1,745	-0,9	+0,9
4	32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 (10 g/T)	750,7	1,671	+4,2	+5,1
5	32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 de la Patente Estadounidense n.ºm. 3.542.784 de Burch (10 g/T)	723,1	1,726	+0,4	+1,9

1

5

10

15

20

25

30



TABLA II

<u>tratamiento</u>	<u>Resultado medio de 4 semanas</u>		<u>Respuesta mejorada sobre la ración básica (%)</u>	
	<u>Aumento (g)</u>	<u>Aprovechamiento del pienso</u>	<u>Aumento</u>	<u>Aprovechamiento del pienso</u>
	720,4	1,760	-	-
Bacitracina (4 g/T)	703,6	1,739	-2,3	+1,2
Clórotetraciclina	714,2	1,745	-0,9	+0,9
Producto del Ejemplo	750,7	1,671	+4,2	+5,1
Producto del Ejemplo Estadounidense núm. Arch (10 g/T)	723,1	1,726	+0,4	+1,9

1

EJEMPLO 9

5

Este ejemplo pone de manifiesto la actividad promotora del crecimiento del producto del Ejemplo 1 a concentraciones variables (dosis de titulación). Las concentraciones utilizadas en este ensayo fueron 6,25, 12,5, 25, 50, 100, 200 y 400 g del Producto del Ejemplo 1 por tonelada de Ración Básica descrita en el Ejemplo 7 anterior. En este ensayo se utilizaron unos grupos de tratamiento con el mismo número y tamaño de los pollos que en el Ejemplo 8 anterior.

10

En la Tabla III se encuentra un resumen de los resultados de 4 semanas. Se observará que a un nivel de 6,25 g/T la actividad es pequeña o nula y que una promoción notable del crecimiento comienza a 12,5 g/T. Se observaron mejoras subsiguientes en el aumento de peso y en el aprovechamiento del pienso a 25 y 50 g/T, observándose mejoras sustanciales a 200 g/T. A 100 g/T se observó una ausencia inexplicable de mejora en el aumento de peso (pero no en el aprovechamiento del pienso). Este tipo de inconsistencia ocasional es bastante común en los ensayos biológicos. Se observó un brusco descenso a un nivel de 400 g/T. Sobre esta base de este ensayo de "titulación", desde el punto de vista económico y de eficacia, parece que la concentración óptima sería la de 25 g/T.

15

20

25

30

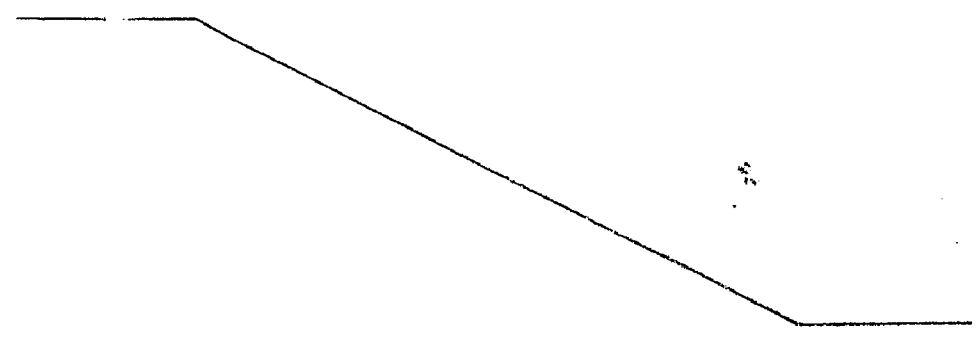


TABLA III

Grupo	Número de pollos	Tratamiento	Resultado medio de 4 semanas Aumento Aprovechamiento (g) to del pienso	Respuesta mejorada sobre la ración básica (%) Aumento Aprovechamiento del pienso
1	32	Ración Básica	79,9	-
2	32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 (6,25 g/T)	74,6	+3,4
3	32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 (12,5 g/T)	75,3	+3,7
4	32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 (25 g/T)	805,7	+8,9
5	32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 (50 g/T)	785,3	+6,1
6	32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 (100 g/T)	712,7	+0,4
7	32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 (200 g/T)	712,5	+5,8
8	16	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 (400 g/T)	751,5	+1,6

1

5

10

15

20

25

30



TABLA III

Tratamiento	Resultado medio de 4 semanas		Respuesta mejorada sobre la ración básica (%)	
	Aumento (g)	Aprovechamiento del pienso	Aumento	Aprovechamiento del pienso
	749,9	1,715	-	-
Producto del Ejemplo 1	714,6	1,657	-3,4	+3,4
Producto del Ejemplo 1	765,3	1,652	+3,4	+3,7
Producto del Ejemplo 1	805,7	1,603	+8,9	+6,5
Producto del Ejemplo 1	785,3	1,609	+6,1	+6,2
Producto del Ejemplo 1	742,7	1,663	+0,4	+3,0
Producto del Ejemplo 1	782,5	1,609	+5,8	+6,2
Producto del Ejemplo 1	751,5	1,678	+1,6	+2,2

EJEMPLO 10

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

En este ejemplo se compara la actividad promotora del crecimiento del producto del Ejemplo 1 con otros promotores del crecimiento a una concentración de 25 g/T en la Ración Básica descrita en el Ejemplo 7. Los otros promotores del crecimiento son el producto descrito en el Ejemplo 1 de la patente estadounidense 3.542.784 de Burch y el 1,4-dióxido de quinoxalina. Unos pollos cruzados broiler de un día de edad se dividieron por pesos iguales en grupos de 8 pollos cada uno y 4 duplicados de 8 pollos cada uno se alimentaron con las raciones experimentales durante un periodo de 4 semanas.

Un resumen de los aumentos de peso corporal durante las 4 semanas y de los aprovechamientos del pienso se encuentran en la Tabla IV. Se observará que el producto del Ejemplo 1 es el que da la respuesta más intensa en velocidad de crecimiento y aprovechamiento del pienso. El producto del Ejemplo 1 de la patente estadounidense 3.542.784 de Burch da una respuesta de crecimiento en este ensayo pero con un efecto ligero o nulo sobre el aprovechamiento del pienso mientras que el 1,4-dióxido de quinoxalina no ejerce ningún efecto aparente en este ensayo.

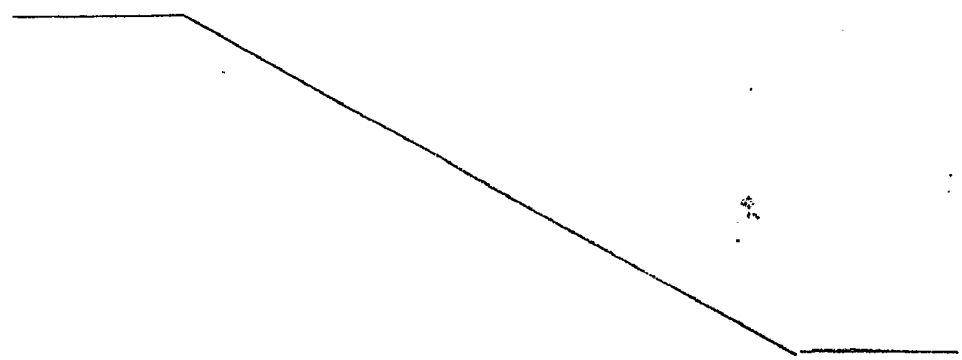


TABLA IV

Número de pollos	Tratamiento	Resultado medio de 4 Respuesta mejorada sobre la ración básica (%)			
		Aumento Aprovechamiento (g) to del pienso	Aumento Aprovechamiento	Aumento Aprovechamiento	to del pienso
32	Ración Básica	765,0	1,552	-	-
32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 de la patente estadounidense 3.542.784 de Burch (25 g/T)	809,5	1,525	+ 5,8	+1,7
32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 (25 g/T)	812,7	1,503	+ 6,2	+3,2
32	Ración Básica + 1,4-dióxido de quinoxalina (25 g/T)	756,6	1,550	- 1,1	+0,1

1

5

10

15

20

25

30

TABLA IV

1

5

10

15

20

25

30

Número de pollos	Tratamiento	Resultado Aumento (g)
32	Ración Básica	765,
32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 de la patente estadounidense 3.542.784 de Burch (25 g/T)	809,
32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 (25 g/T)	812,
32	Ración Básica + 1,4-dióxido de quinoxalina (25 g/T)	756,

TABLA IV

<u>Tratamiento</u>	<u>Resultado medio de 4 semanas</u>		<u>Respuesta mejorada sobre la ración básica (%)</u>	
	<u>Aumento (g)</u>	<u>Aprovechamiento del pienso</u>	<u>Aumento</u>	<u>Aprovechamiento del pienso</u>
	765,0	1,552	-	-
ucto del Ejemplo 1 de la pa- se 3.542.784 de Burch (25 g/T)	809,5	1,525	+ 5,8	+1,7
ucto del Ejemplo 1 (25 g/T)	812,7	1,503	+ 6,2	+3,2
dióxido de quinoxalina	756,6	1,550	- 1,1	+0,1

1

EJEMPLO 11

5

10

15

20

25

30

Se repitieron los ensayos de promoción del crecimiento descritos en el Ejemplo 10 a excepción de que cinco duplicados de 8 pollos cada uno se alimentaron con las formulaciones descritas en la Tabla V durante 4 semanas. También se encuentra en la Tabla V un resumen de los aumentos de peso corporal durante las 4 semanas y de los aprovechamientos del pienso. Se observará que el producto del Ejemplo 1 presenta un moderado aumento del ritmo de crecimiento y una mejora sustancial en el aprovechamiento del pienso mientras que los dos antibióticos empleados comercialmente como estimulantes del crecimiento, la bacitracina y la clorotetraciclina, presentan ligeros aumentos en los ritmos de crecimiento y mejoras moderadas en los aprovechamientos del pienso. La adición de 1,4-dióxido de quinoxalina a la Ración Básica da lugar a un aumento del aprovechamiento del pienso pero con un efecto cuestionable sobre el crecimiento. La adición de 25 g/T del producto del Ejemplo 1 y 25 g/T de bacitracina a la Ración Básica produce un efecto sinérgico. Esta respuesta de crecimiento obtenida con el producto del Ejemplo 1 anterior y la proporcionada por la bacitracina confirman los hallazgos observados en el Ejemplo 11.

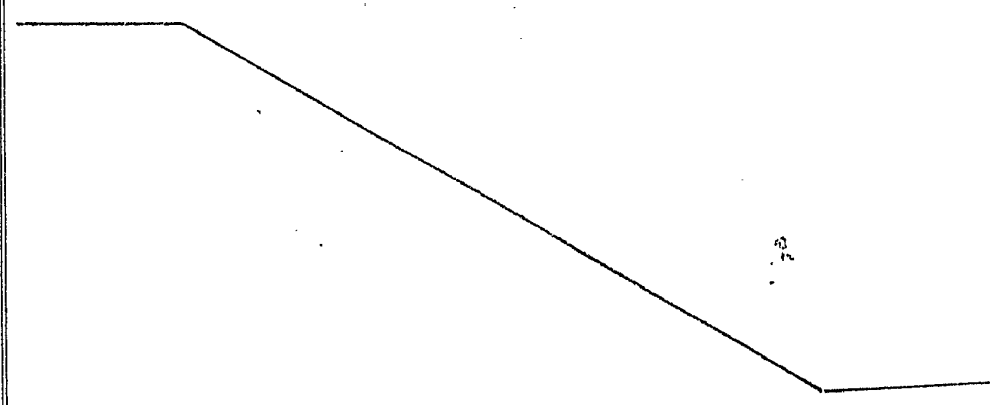


TABLA V

Número de pollos	Tratamiento	Resultado medio de 4 semanas		Respuesta mejorada sobre la ración básica (\$)
		Aumento Aprovechamiento (g) del pienso	Aumento Aprovechamiento del pienso	
40	Ración Básica	732,8	1,802	-
40	Ración Básica + 1,4-dioxido de quinoxalina (25 g/T)	740,8	1,709	+1,1
40	Ración Básica + Bacitracina (25 g/T)	741,3	1,746	+3,1
40	Ración Básica + Clorotetraciclina (25 g/T)	752,5	1,717	+4,7
40	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 (25 g/T)	756,1	1,677	+6,9
40	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 (25 g/T) + Bacitracina (25 g/T)	766,4	1,666	+4,6

1

5

10

15

20

25

30

TABLA V

	Número de pollos	Tratamiento	Resultado m semanas Aumento Apr (g) to
1			
5	40	Ración Básica	732,8
	40	Ración Básica + 1,4-dióxido de quinoxalina (25 g/T)	740,8
	40	Ración Básica + Bacitracina (25 g/T)	741,3
	40	Ración Básica + Clorotetraciclina (25 g/T)	752,5
10	40	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 (25 g/T)	756,1
	40	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 (25 g/T) + Bacitracina (25 g/T)	766,4
15			
20			
25			
30			

TABLA V

Aumento	Resultado medio de 4 semanas		Respuesta mejorada sobre la ración básica (%)	
	Aumento (g)	Aprovechamien to del pienso	Aumento	Aprovechamien to del pienso
	732,8	1,802	-	-
dióxido de quinoxalina	740,8	1,709	+1,1	+5,2
tracina (25 g/T)	741,3	1,746	+1,2	+3,1
tetraciclina (25 g/T)	752,5	1,717	+2,7	+4,7
lucto del Ejemplo 1	756,1	1,677	+3,2	+6,9
lucto del Ejemplo 1 tracina (25 g/T)	766,4	1,666	+4,6	+7,5

1

EJEMPLO 12

5

10

15

20

25

30

Se repitieron los ensayos de promoción del crecimiento descritos en el Ejemplo 10 con el ensayo adicional de los productos de los Ejemplos 2 y 3. En la Tabla VI se encuentra un resumen de los aumentos de peso corporal durante las 4 semanas y de los aprovechamientos del pienso. Estos ensayos se repitieron después con cinco duplicados de 8 pollos cada uno para obtener los resultados indicados en la Tabla VII. Los resultados de las Tablas VI y VII demuestran que el producto del Ejemplo 1 de la patente estadounidense 3.542.784 de Burch prácticamente no tiene ningún efecto sobre el ritmo de crecimiento ni sobre el aprovechamiento del pienso en cualquiera de los ensayos. El producto del Ejemplo 1 produce una mejora moderada en los parámetros de producción en ambos ensayos. La Tabla VI indica que los productos de los Ejemplos 2 y 3 producen unas mejoras moderadas en la primera serie de ensayos, mientras que la Tabla VII indica que el producto del Ejemplo 3 produce una respuesta más importante en la segunda serie de ensayos.

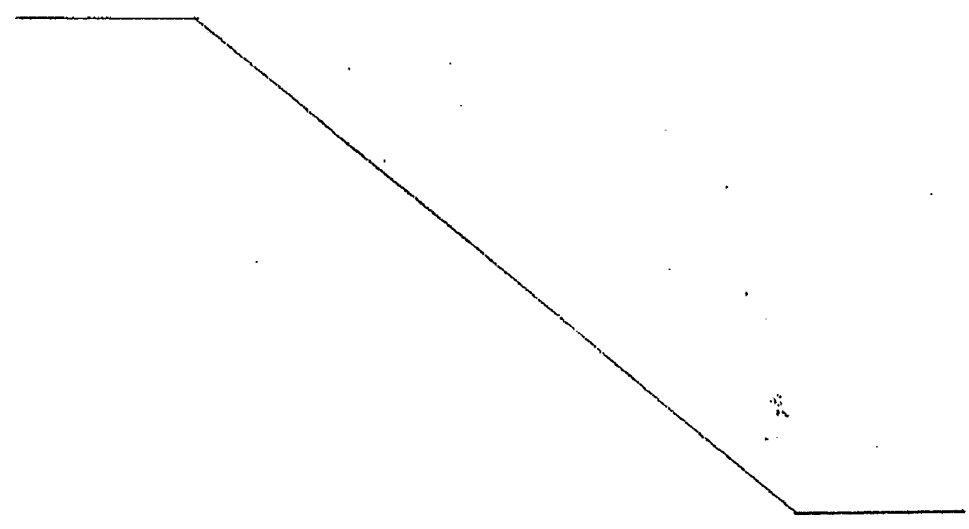


TABLA VI

Número de pollos	Tratamiento	Resultado medio de 4 semanas		Respuesta mejorada sobre la ración básica (%)	
		Aumento (g)	Aprovechamiento to del pienso	Aumento	Aprovechamiento to del pienso
32	Ración Básica	744,0	1,634	-	-
32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 2 (25 g/T)	773,0	1,580	+3,9	+3,3
32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 3 (25 g/T)	766,9	1,597	+3,1	+2,3
32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 (25 g/T)	762,1	1,623	+2,4	+0,7
32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 de la patente estadounidense 3.542.784 de Burch (25 g/T)	736,9	1,675	-1,0	-2,5

TABLA VII

Número de pollos	Tratamiento	Resultado medio de 4 semanas		Respuesta mejorada sobre la ración básica (%)	
		Aumento (g)	Aprovechamiento to del pienso	Aumento	Aprovechamiento to del pienso
40	Ración Básica	682,5	1,785	-	-
40	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 (25 g/T)	695,3	1,706	+1,9	+4,4
40	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 de la patente estadounidense 3.542.784 de Burch (25 g/T)	663,1	1,737	-2,1	+2,7
40	Ración Básica + Producto del Ejemplo 2 (25 g/T)	696,4	1,672	+2,0	+6,3
40	Ración Básica + Producto del Ejemplo 3 (25 g/T)	723,7	1,669	+6,0	+6,5

1

5

10

15

20

25

30

TABLA VI

1

5

10

Número de pollos	Tratamiento	Resultado semanal Aumento (g)
32	Ración Básica	744,0
32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 2 (25 g/T)	773,0
32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 3 (25 g/T)	766,9
32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 (25 g/T)	762,1
32	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 de la patente estadounidense 3.542.784 de Burch (25 g/T)	736,9

TABLA VII

15

20

25

30

Número de pollos	Tratamiento	Resultado semanal Aumento (g)
40	Ración Básica	682,5
40	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 (25 g/T)	695,3
40	Ración Básica + Producto del Ejemplo 1 de la patente estadounidense 3.542.784 de Burch (25 g/T)	668,1
40	Ración Básica + Producto del Ejemplo 2 (25 g/T)	696,4
40	Ración Básica + Producto del Ejemplo 3 (25 g/T)	723,7

TABLA VI

Tratamiento	Resultado medio de 4 semanas		Respuesta mejorada sobre la ración básica (%)	
	Aumento (g)	Aprovechamiento del pienso	Aumento	Aprovechamiento del pienso
	744,0	1,634	-	-
Producto del Ejemplo 2 (25 g/T)	773,0	1,580	+3,9	+3,3
Producto del Ejemplo 3 (25 g/T)	766,9	1,597	+3,1	+2,3
Producto del Ejemplo 1 (25 g/T)	762,1	1,623	+2,4	+0,7
Producto del Ejemplo 1 de la pa- nidense 3.542.784 de Burch (25 g/T)	736,9	1,675	-1,0	-2,5

TABLA VII

Tratamiento	Resultado medio de 4 se- manas		Respuesta mejorada sobre la ración básica (%)	
	Aumento (g)	Aprovechamiento del pienso	Aumento	Aprovechamiento del pienso
	682,5	1,785	-	-
Producto del Ejemplo 1 (25 g/T)	695,3	1,706	+1,9	+4,4
Producto del Ejemplo 1 de la pa- nidense 3.542.784 de Burch (25 g/T)	668,1	1,737	-2,1	+2,7
Producto del Ejemplo 2 (25 g/T)	696,4	1,672	+2,0	+6,3
Producto del Ejemplo 3 (25 g/T)	723,7	1,669	+6,0	+6,5

EJEMPLO 13

1

5

10

15

20

25

30

Este ejemplo pone de manifiesto los efectos del producto del Ejemplo 1 en las raciones para cerdos sobre el ritmo de crecimiento y el aprovechamiento del pienso. En estos ensayos se utilizaron 36 cerdos destetados con un peso aproximado de 30 libras (13,6 kg) cada uno, en buenas condiciones físicas y procedentes de una fuente común. Los cerdos se distribuyeron por sexos y pesos iguales en pocilgas de 6 cerdos cada una. Se permitió que transcurriera un periodo de 1 semana para la aclimatación de los animales antes del ensayo. Tres duplicados de 6 cerdos fueron alimentados con la ración básica descrita más adelante y tres duplicados fueron alimentados con la misma ración básica suplementada con 25 g/T del producto del Ejemplo 1.

La ración básica era una formulación granulada de maíz-soja comercial al 17 %, exenta de antibióticos y drogas. La composición de la formulación de la ración básica era la siguiente:

Ingredientes de la ración	Fórmula de iniciación de cerdos al 17 %
Maíz amarillo molido	62,00
Harina de soja (50 %)	16,50
Desperdicios de carne y huesos (50 % de proteína)	5,00
Avena molida	15,00
Piedra caliza molida	0,25
Fosfato dicálcico	0,50
Sal	0,50
Premezcla de vitaminas y minerales traza*	0,25

\* Esta premezcla proporcionó las siguientes vitaminas y minerales traza suplementarios por kilogramo de pienso acabado:

Vitamina A	=	3300 U.I.
Vitamina L	=	660 U.I.

1	Riboflavina	=	3,3 mg
	Pantoácido	=	13,2 mg
	Niacina	=	17,6 mg
5	Colina	=	110 mg
	Vitamina B <sub>12</sub>	=	17,6 mcg
	Complejo MSB	=	1,1 mg
	Cobre	=	9,9 mg
	Hierro	=	59,5 mg
10	Yodo	=	0,44 mg
	Manganeso	=	37,5 mg
	Cinc	=	75 mg

Las raciones fueron ofrecidas ad libitum en comederos automáticos de 6 bushels (218 litros), con un suministro continuo de agua fresca. Durante todo el periodo de alimentación de 6 semanas se utilizaron las mismas formulaciones para la ración. Se realizaron pesadas individuales de cada cerdo al cabo de 0, 2, 4 y 6 (terminación) semanas. Se mantuvieron registros del consumo de pienso por pocilga, siendo compilada la conversión de los aprovechamientos del pienso al final de la segunda, cuarta y sexta (última) semana de alimentación. Se mantuvieron registros completos de morbilidad y mortalidad.

La Tabla VIII muestra los resultados obtenidos con cada una de las 6 pocilgas duplicadas de cerdos donde el Grupo I (tres duplicados) recibió la ración básica y el Grupo II (tres duplicados) recibió la ración básica suplementada con el producto del Ejemplo 1. Los cerdos alimentados con las raciones suplementadas con el producto del Ejemplo 1 presentaron un aumento del crecimiento muy sustancial y un mayor aprovechamiento del pienso.

TABLA VIII

Grupo	Tratamiento	Número de cerdos	Dupli- cado	Peso ini- cial medio por cerdo	Peso medio por cerdo al cabo de 6 se manas		Aumento diario medic	Kg de pienso/ kg de aumento	Respuesta mejorada sobre la ración básica (%)	
					92,5	1,440			Aumento	Aumento
I	Ración Básica (controles)	6	a	32,0	92,5	1,440		2,539	-	-
		6	b	32,0	92,2	1,399	1,399	2,535	-2,568	
		6	c	31,8	87,5	1,325	1,325	2,530		
II	Ración Básica + Productos dietéticos 25 g/l	6	a	32,0	97,8	1,507		2,722	-9,9	+2,4
		6	b	31,8	97,6	1,447	1,537	2,392	-2,507	
		6	c	31,7	93,7	1,115	1,115	2,406		

1

5

10

15

20

25

30



TABLA VIII

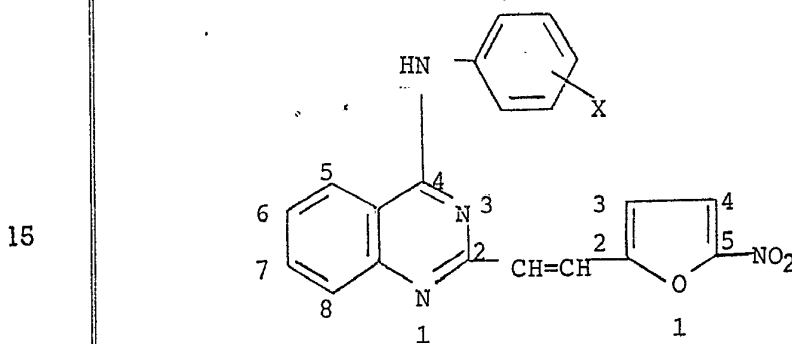
a	Dupli- cado	Peso ini- cial medio por cerdo	Peso medio por cerdo al cabo de 6 se- manas	Aumento diario medic	Kg de pienso/ kg de aumento	Respuesta mejorada sobre la ración básica (%)	
						Aumento	Aprovechamien- to del pienso
	a	32,0	92,5	1,440	2,639	-	-
	b	32,0	92,2	1, ...	2,535	-2,568	
	c	31,8	87,5	1,325	2,530		
	a	32,0	97,8	1,567	2,722	+9,9	+2,4
	b	31,8	97,6	1,567	2,392	= 2,507	
	c	31,7	93,7	1, ...	2,406		

1 Aunque la invención ha sido descrita haciendo referen-  
cia a ciertas realizaciones específicas de la misma, se so-  
breentiende que no se limita a las mismas ya que pueden intro-  
ducirse alteraciones y cambios que se encuentran totalmente  
5 dentro del alcance de las reivindicaciones del apéndice.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10 1. Un procedimiento para la producción de nuevos de-  
rivados de quinazolina de fórmula:



20 donde X es hidrógeno o un radical o-hidroxi, m-hidroxi o p-  
hidroxi, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar, a  
una temperatura de 70 a 132°C aproximadamente, alrededor de  
1 mol de 2-{2-nitro-2-furil}vinil}-4-cloroquinazolina con alre-  
dedor de 2 moles de anilina o de un aminofenol.

25 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-  
de el compuesto obtenido es 2-{2-(5-nitro-2-furil)vinil}-4-  
(anilino)quinazolina.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
el compuesto obtenido es 2-{2-(5-nitro-2-furil)vinil}-4-(p-  
hidroxianilino)quinazolina.

30 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
el compuesto obtenido es 2-{2-(5-nitro-2-furil)vinil}-4-(o-hi-

1 droxianilino)quinazolina.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 2-{2-(5-nitro-2-furil)vinil} -4-(m-hidroxianilino)quinazolina.

5 6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS DE QUINAZOLINA.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y cinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 19 de Julio de 1.976

BERNARD J. UNGRIA

15

20

25

30