



Patent dodatkowy
do patentu

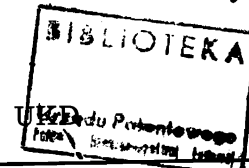
Zgłoszono: 10.XI.1965 (P 111 562)

Pierwszeństwo: 12.XI.1964 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 15.I.1969

Kl. 53 g, 4/04

MKP A 23 k 1118



Współtwórcy wynalazku: Max Hoffer, Milan Mitrovic

Właściciel patentu: F. Hoffman — La Roche & Co Aktiengesellschaft,
Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania paszy dla drobiu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania paszy dla drobiu lub dodatku do pasz dla drobiu nadających się do profilaktyki i leczenia kokcydiozy u drobiu.

Sposób według wynalazku charakteryzuje się tym, że sulfadimetoksynę (4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksy-pyrimidynę) lub sulfachinoksalinę (2-sulfanilamido-chinoksalinę) lub sulfametoksazol (3-sulfanilamido-5-metyloizoksazol) oraz nową pochodną pirymidyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę metoksyłową, metylową lub etylową, albo znoszoną fizjologicznie sól tego związku miesza się z substancjami żywieniowymi lub substancjami fizjologicznie znoszonymi. Korzystnie na jedną część wagową sulfanilamidu przypada mniej więcej 0,01 do 20, zwłaszcza 0,2 do 2,5 części wagowych nowego związku o ogólnym wzorze 1.

Pasza otrzymana sposobem według wynalazku lub dodatek do pasz zawiera mieszaninę wyżej podanych sulfanilamidów z nową pochodną piramidynową o ogólnym wzorze 1 w mieszaninie ze stałymi lub ciekłymi składnikami paszowymi lub napojami, które podaje się ptakom w ilościach ad libitum lub do napojów. Dla celów profilaktycznych stosuje się około 0,005 do 0,05% wagowych, zwłaszcza 0,01 do 0,05% sulfanilamidu i około 0,001 do 0,05% zwłaszcza 0,005 do 0,025% pochodnej piramidyny o ogólnym wzorze 1, a dla celów leczniczych około 0,005 do 0,1, zwłaszcza 0,01

2

do 0,05% sulfanilamidu i około 0,001 do 0,1, zwłaszcza 0,005 do 0,025% pochodnej piramidyny o ogólnym wzorze 1.

Pasza dla drobiu otrzymana sposobem według wynalazku, lub dodatek do pasz, może być stosowana w każdej stałej lub ciekłej postaci nadającej się do podawania ptakom doustnie, na przykład w postaci ziarnistej, ciastowatej, proszkowej lub ciekłej, albo w postaci koncentratów na przykład w mieszaninie ze środkami rozcieńczającymi lub substancjami paszowymi takimi, jak śrut zbożowy, mączka kukurydziana, śrut sojowy, mączka sojowa, otręby pszenne, mączka ryżowa, otręby ryżowe, płatki owsiane, pasza owsiana, kielki słodowe, kamień wapienny, mączka z muszli, sól, glina, talk, mączka rybna, skondensowany wyciek z ryb, skrawki mięsne z padliny, mączka kostna, suszona serwatka, grzybnia odpadowa z produkcji antybiotyków, odpady pofermentacyjne, melasa, suszone drożdże, mączka cytrusowa itp. W koncentratkach stężenie sulfanilamidu może wynosić od około 1,25 do 25%, a stężenie pochodnej piramidynowej o ogólnym wzorze 1 od około 0,25 do 25%. Można przy tym również stosować ciekłe dyspersje o wyżej podanym stężeniu, przy czym jako środki rozcieńczające stosuje się wodę, lub inną strawną ciecz. Koncentrat dodaje hodowca lub wytwórca pasz do paszy dla drobiu w ilości po-

trzebnej do osiągnięcia wymaganego stężenia w gotowej paszy.

Pasza dla drobiu lub dodatki do pasz otrzymane sposobem według wynalazku nadają się do zapobiegania i leczenia kokcydiozy u drobiu, na przykład kokcydiozy jelita ślepego, wywołanej u kurcząt przez *Eimeria Tennella* oraz kokcydiozy jelita cienkiego wywoływanej przez *E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. hagani*, *E. maxima*, *E. mivati*, *E. mitis*, *E. necatrix* i *E. praecox*. Kokcydiozę powodowaną u indyków na przykład przez *E. meleagris mitis*, *E. gallopavonis* lub *E. adenoeides* można również leczyć, lub jej zapobiegać. Skuteczność paszy względem kokcydiozy jest wiele większa niż skuteczność, leczenia wynikająca z działania poszczególnych składników. Aktywność pochodnej pirymidynowej o wzorze 1 jest więc potęgowana przez kokcydiostatyczną aktywność sulfanilamidu. Pasza według wynalazku jest również skuteczna przeciw szczepom *Eimeria*, które są odporne na same tylko wyżej wymienione sulfanilamidy, lub też ich mieszaniny.

Fakt, że pasza otrzymana sposobem według wynalazku jest wysoko aktywna przeciw kokcydiozie jest nieoczekiwany, gdyż inne blisko spokrewnione pirymidyny nie wzmagają kokcydiostatycznej aktywności wyżej wymienionych sulfanilamidów. I tak na przykład 2,4-dwuamino-5-(2', 3', 4'-trójmetoksybenzylo)-pirymidyna, 2,4-dwuamino-5(2', 4', 5'-trójchlorobenzylo)-pirymidyna lub 2,4-dwuamino-5(2', 4', 5'-trójmetylobenzylo)-pirymidyna nie wzmagają aktywności wyżej wymienionych sulfanilamidów względem *E. tenella* przy zastosowaniu porównywalnych dawek. Ponadto pasza według wynalazku jest aktywna względem szerszego zakresu infekcyjnych bakteryjnych chorób drobiu, na przykład przeciw *S. aureus*, *P. multocida*, *H. gallinarium* lub *E. coli*. Jest to bardzo ważną zaletą paszy, gdyż drób zakaża się często równocześnie z kokcydiozą bakteryjnymi chorobami, a tym samym pasza według wynalazku może służyć równocześnie do leczenia obydwu infekcji.

Przykład I. Wilgotną paszę dla drobiu zawierającą 0,01 części wagowych 2,4-dwuamino-5(2', 4', 5'-trójmetoksybenzylo)-pirymidyny i 0,02 części wagowych sulfadimetoksyny podano 50 niezakażonym kurczętom. Po trzech dniach karmienia zakażono kurczęta doustnie zawiesiną *E. tenella*, *E. acervulina* oraz *R. necatrix*. Kurczęta nie zdychały i nie miały objawów kokcydiozy. W grupie kontrolnej 50 kurcząt wystąpiła śmiertelność 40—70%.

Przykład II. Czterotygodniowe kurczęta zakażano *E. tenella* i podzielono na dwie grupy. Grupy 10 kurcząt otrzymały 48 do 96 godzin po zainfekowaniu w ciągu 6 dni wodę do picia zawierającą 0,005% 2,4-dwuamino-5(2', 4', 5'-trójmetoksybenzylo)-pirymidyny i 0,025% sulfachinoksaliny. Śmiertelność kurcząt nie wystąpiła. Grupy zakażonych kurcząt, które otrzymały zwykłą wodę do picia wykazywały śmiertelność 20—50%.

Przykład III. Wilgotną paszę dla indyków zawierającą 0,0125 części wagowych 2,4-dwuamino-5(2', 4', 5'-trójmetoksybenzylo) pirymidyny

i 0,025 części wagowych sulfametoksalu, podawano indykom w grupach po 10 w ilościach ad libitum. Po trzech dniach zakażono ptaki *E. gallopavonis*. Ptaki nie wykazywały śmiertelności. Grupa kontrolna, która otrzymała zwykłą paszę wykazała śmiertelność 10—25%.

Przykład IV. Paszę do tuczu kurcząt zawierającą 0,01 części wagowych 2,4-dwuamino-5(4', 5'-dwumetoksy-2-metylobenzylo)pirymidyny i 0,01 części wagowych sulfadimetoksyny podawano kurczętom w trzech grupach po 10 sztuk w ilości ad libitum. Po trzecim dniu karmienia infekowano kurczęta metodą doustną szczepem *E. tenella* odpornym względem sulfachinoksaliny. Jedno kurczę zdechło, podczas gdy śmiertelność w grupie kontrolnej wynosiła 40%.

Przykład V. 20 nie infekowanych kurcząt żywiono mokrą paszą do tuczu zawierającą 0,0075% wagowych 2,4-dwuamino-5(2'-etylo-4', 5'-dwumetoksybenzylo)pirymidyny i 0,0175 części wagowych sulfadimetoksyny. Paszę podawano ad libitum. Po trzecim dniu karmienia zakażono kurczęta zawiesiną *E. maxima* i *E. brunetti*. Żadne z kurcząt nie wykazało objawów kokcydiozy. W grupie kontrolnej liczącej 20 kurcząt śmiertelność wynosiła 20%. Pochodne pirymidynowe o ogólnym wzorze 1 są związkami dotychczas nieznanymi. Wytwarza się je w następujący sposób:

a) wytwarzanie 2,4-dwuamino-5(2', 4', 5'-trójmetoksybenzylo)pirymidyny:

34 g acetyloaminy, 250 ml wolnego od alkoholu chloroformu, 39 g imidu N-bromobursztynowego i 2 g nadtlenu benzoilu ogrzewano do wrzenia w ciągu 1 godziny podczas mieszania. Otrzymany klarowny jasno pomarańczowy roztwór ochłodzono aż do rozpoczęcia krystalizacji, a następnie powoli dodano 350 ml heptanu. Osad odsączono i w celu oddzielenia imidu bursztynowego i śladów imidu bromobursztynowego mieszano z roztworem 10 g kwaśnego siarczanu sodowego w 400 ml lodowatej wody w ciągu 5—10 minut. Osad odsączono, przemyto lodowatą wodą i małą ilością eteru, a następnie suszono pod próżnią nad pięciotlenkiem fosforu w ciągu 24 godzin. Otrzymana 1-acetylo-2,4-dwuketo-5-bromometylo-1,2,3,4-czterohydropirymidyna(acetylobromotymina) topnieje po krystalizacji z suchego benzynu przy temperaturze 168°.

Do roztworu 9,88 acetylobromotyminy i 8 g 1,3,4-trójmetoksybenzenu w 20 ml ogrzanego do temperatury 85—90° nitrobenzenu dodano 5,6 g chlorku rtęciowego, przy czym podczas wydzielania bromowodoru temperatura podniosła się do 110° i powstało intensywne zielone zabarwienie rtęciowego związku kompleksowego. Mieszaninę reakcyjną utrzymywano w ciągu 10 minut w temperaturze 110°, następnie ochłodzono, mieszano z roztworem 10 g jodku sodowego w 25 ml 3 N wodnego roztworu wodorotlenku sodowego w celu rozłożenia kompleksu chlorku rtęciowego i w celu usunięcia nitrobenzenu ekstrahowano eterem. Wodną warstwę zubożoną kwasem octowym i odsączano osad. W celu oczyszczenia produkt zawieszono w 25 ml gorącej wody, rozpuszczono w 10 ml roztworu wodorotlenku sodowego

i po traktowaniu roztworu węglem ponownie wytrącano przez zakwaszenie kwasem octowym podczas chłodzenia. Otrzymany w postaci białego krystalicznego proszku 5-(2', 4', 5'-trójmetoksybenzylo)uracyl wykazuje temperaturę topnienia 238 do 239°.

21 g 5-(2', 4', 5'-trójmetoksybenzylo)uracylu ogrzewano z 140 ml tlenochlorku fosforu i 5 ml dwumetylo aniliny w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Nadmiar tlenochlorku fosforu oddestylowano pod próżnią na łaźni wodnej, a pozostałość zmieszano z lodowatą wodą. Nierozpuszczony materiał ekstrahowano eterem, a warstwę eterową przemywano roztworem 1 N wodorotlenku sodowego i wodą. Po odparowaniu eteru otrzymano 2,4-dwuchloro-5(2', 4', 5'-trójmetoksybenzylo)-pirymidynę o temperaturze topnienia 95—96°.

18,2 g 2,4-dwuchloro-5(2', 4', 5'-trójmetoksybenzylo)pirymidyny ogrzewano w ciągu 6-ciu godzin przy temperaturze 150 do 160° w autoklawie z 300 ml metanolowego amoniaku, który wysączaano przy temperaturze 10°. Po ochłodzeniu roztworu wykrystalizowaną część produktu odsączano, przesącz zagęszczono na łaźni parowej, a krystaliczną pozostałość wprowadzono do 50 ml 3 N wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Nierozpuszczone kryształy zbierano, a połączone frakcje krystaliczne rozpuszczono w celu oczyszczenia w 100 ml gorącego 10% roztworu kwasu octowego, a po traktowaniu roztworu węglem wytrącano przez dodatek 20% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Otrzymano 2,4-dwuamino-5(2', 4', 5'-trójmetoksybenzylo)pirymidyny o temperaturze topnienia 213°.

b) Wytwarzanie 2,4-dwuamino-5(4', 5'-dwumetoksy-2'-metylobenzylo)pirymidyny:

62 g acetylobromotyminy, 45 g 3,4-dwumetoksy-toluenu i 50 ml nitrobenzenu ogrzewano podczas mieszania do temperatury 70—80°. Po dodaniu 35 g chlorku rtęciowego temperatura mieszaniny reakcyjnej samorzutnie wzrosła do 105—110°, a cała substancja podczas wydzielania bromowodoru przeszła do roztworu. Temperaturę utrzymano w ciągu 5 minut na poziomie 105 do 110°, a następnie mieszaninę ochładzano i rozkładano kompleks rtęciowy przez mieszanie z roztworem 60 g jodku sodowego w 300 ml 3 N wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Nitrobenzen usuwano przez ekstrakcję eterową, a produkt reakcji wytrącano przez dodatek 60 ml kwasu octowego do wodnej warstwy. Produkt sączo-
no na sączku próżniowym, przemywano rozcien-
czonym roztworem jodku sodowego, a produkt
oczyszczano przez wytrącenie z wodnego roztwo-
ru wodorotlenku sodowego za pomocą kwasu
octowego. Otrzymano 39 g 5-(4,5-dwumetoksy-2-
metylobenzylo)uracylu o temperaturze topnie-
nia 283—284°.

33 g 5(4,5-dwumetoksy-2-metylobenzylo)uracylu, 130 ml tlenochlorku fosforu i 2 ml dwumetylo-
aniliny ogrzewano w ciągu trzech godzin podczas
mieszania pod chłodnicą zwrotną. Nadmiar tle-
nochlorku fosforu oddestylowano pod próżnią, a
syropowatą pozostałość dodano do wody z lodem.

Krystaliczny produkt odsączono i przemyło wodą i małą ilością lodowatego alkoholu. Otrzymano 29 g, 2,4-dwuchloro-5-(4', 5'-dwumetoksy-2'-metylobenzylo)pirymidyny o temperaturze topnienia 110° (z alkoholu).

29 g 2,4-dwuchloro-5-(4', 5'-dwumetoksy-2'-metylobenzylo)pirymidyny ogrzewano w ciągu 6 go-
dzin przy temperaturze 150 do 160° w autoklawie
z 300 ml metanolowego amoniaku nasycanego
przy temperaturze 0°. Po ochłodzeniu krystalizo-
wała główna część produktu (17 g), którą odsą-
czono, drugie strącanie następowało po odpara-
waniu ługu macierzystego. Do oczyszczania pro-
dukt, który wskazywał temperaturę topnienia
233°, rozpuszczono w kwasie octowym i po trak-
towaniu roztworu węglem wytrącono przez do-
datek roztworu wodorotlenku sodowego. Otrzy-
maną 2,4-dwuamino-5-(4', 5'-dwumetoksy-2'-me-
tylo-benzylo)pirymidynę o temperaturze topnie-
nia 230°.

c) Wytwarzanie 2,4-dwuamino-5-(2'-etylo-4'-5'-
dwumetoksybenzylo)pirymidyny:

20 g 1-etylo-3,4-dwumetoksybenzenu, 30 g ace-
tylobromotyminy, 50 ml nitrobenzenu i 16,5 g
chlorku rtęciowego ogrzewano na łaźni wodnej
przy zabezpieczeniu przed dostępem wilgoci w
temperaturze 90 do 100°. Ogrzewanie prowadzono
aż do zakończenia reakcji (10 do 20 minut).
Otrzymany roztwór wlewo do roztworu 40 g
jodku sodowego w 300 ml 3 N wodnego roztworu
wodorotlenku sodowego. Nitrobenzen kilkakrot-
nie ekstrahowano benzenem, a wodny roztwór
ekstrahowano kwasem octowym, przy czym otrzy-
mano 25 g 5-(2'-etylo-4', 5'-dwumetoksybenzylo)
uracylu o temperaturze topnienia 219 do 220°.

21 g 5-(2'-etylo-4', 5'-dwumetoksybenzylo)uracy-
lu, 84 ml tlenochlorku fosforu i 1,5 ml dwume-
tyloaniliny ogrzewano w ciągu 4-ch godzin pod
chłodnicą zwrotną podczas mieszania. Nadmiar
tlenochlorku fosforu oddestylowano pod próżnią,
a syropowatą pozostałość rozkładano za pomocą
lodowatej wody. Otrzymaną 2,4-dwuchloro-5-(2'-
etylo-4', 5'-dwumetoksy-benzylo)pirymidynę eks-
trahowano octanem etylu i wyodrębniono ją w
postaci krystalicznej pozostałości (20 g) o tempe-
raturze topnienia 71 do 72° (z metanolu) po od-
parowaniu rozpuszczalnika.

20 g 2,4-dwuchloro-5-(2'-etylo-4', 5'-dwumeto-
ksy-benzylo) pirymidyny ogrzewano w ciągu 6 go-
dzin przy temperaturze 140 do 160°, w autokla-
wie z 300 ml metanolowego amoniaku, wysycone-
go przy temperaturze 0°. Po ochłodzeniu miesza-
niny reakcyjnej krystalizowała częściowo 2,4-2
amino-5-(2'-etylo-4', 5'-dwumetoksybenzylo) piri-
midynę. Resztę tego związku otrzymano po odpa-
rowaniu ługu macierzystego. Po przekrystalizowa-
niu 60% etanolu otrzymano 2,4-2 amino-5-(2'-etylo-
4', 5'-dwumetoksybenzylo) pirymidynę o tempe-
raturze topnienia 206—207° w postaci bezbarwnych
kryształów.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania paszy dla drobiu lub do-
datku do pasz dla drobiu, **znamienny tym**, że
sulfadimetoksynę, sulfachinoksalinę lub sulfameto-

ksazol oraz nową pochodną pirymidynową o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę metoksyłową, metylową lub etylową, albo fizjologicz-

nie znoszoną sól tego związku miesza się z substancjami żywieniowymi lub substancjami fizjologicznie znoszonymi.

