



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 749362

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 01.04.77 (21) 2467101/30-15

(23) Приоритет - (32) 01.04.76

(31) 4066/76 (33) Швейцария

(51) М. Кл.²

А 23 К 1/16

Опубликовано 15.07.80. Бюллетень № 26

(53) УДК 636.085
(088.8)

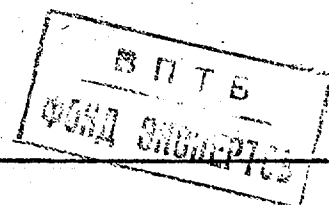
Дата опубликования описания 15.07.80

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Манфред Кюне (ФРГ), Клеменс Кохер и Жан Жак Галлай
(Швейцария)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Циба-Гейги АГ"
(Швейцария)



(54) КОРМОВАЯ ДОБАВКА

Изобретение относится к области
кормления сельскохозяйственных жи-
вотных, к кормовым добавкам, облада-
ющим ростстимулирующим действием.

Известны различные кормовые до-
бавки, обладающие стимулирующим
действием на рост животных и птиц,
представляющие собой органические
химические соединения [1], [2]. Но
они не всегда проявляют эффективное
действие и дороги, что требует изыс-
кания новых средств.

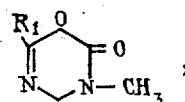
Наиболее близкой к изобретению
является добавка, представляющая
собой производные 1,2,4-бензтриазин-
-1,4-ди-N-оксида [3].

Однако известное средство также
не обладает достаточно высокой
эффективностью, а в некоторых случа-
ях небезвредно при высоких дозиро-
вках, например при некачественном сме-
шивании его с носителем.

Цель изобретения - повышение эффек-
тивности ростстимулирующих кормовых
добавок и расширение арсенала таких
средств.

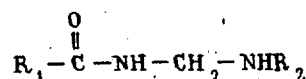
Поставленная цель достигается
использованием добавки, которая со-
держит в качестве активн действующе-

го вещества производное 1,3,5-окса-
дiazин-2-она формулы 1

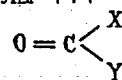


где R_1 - 3-хлорбензотиенил=2 или
6-хлорпиридинил=3,
в количестве 0,0001-0,05% от веса
носителя.

Предлагаемые diaзиновые соединения
получают взаимодействием амида фор-
мулы II



в которой R_1 и R_2 - 3-хлорбензоти-
енил-2 или 6-хлорпиридинил-3, с соеди-
нением формулы III



в которой X и Y, независимо друг от
друга представляют собой атомы хло-
ра или остатки $-OR_3$ или $\begin{array}{c} N \\ \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array}$ N-, при-

1

2

5

10

15

20

25

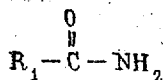
30

чем R_3 обозначает $C_1 - C_2$ -алкильный радикал.

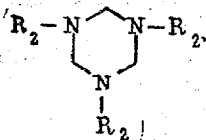
Реакцию циклизации осуществляют следующим образом: амид формулы II при температуре между -50 и $+30^\circ\text{C}$ вводят во взаимодействие с соединением формулы III в присутствии основания, причем реакцию проводят в растворителе и/или разбавителе, инертных по отношению к принимающим в реакции участие компонентам, и непосредственно после этого в присутствии основания при температуре между -15 и $+120^\circ\text{C}$ осуществляют циклизацию, причем в некоторых случаях эту реакцию осуществляют также под давлением.

В качестве растворителей или разбавителей применяют такие алифатические или ароматические углеводороды, как бензол, толуол, ксилол, гексан; такие галогенированные углеводороды, как хлороформ, хлористый метилен; такие кетоны, как ацетон, метилэтилкетон; такие нитрилы, как ацетонитрил, диметилформамид или диметилсульфон. Предпочтительны также простые эфиры и подобные простым эфирам соединения, как диалкиловые эфиры, диоксан, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, а также могут быть применены двухфазные системы, например смесь бензола и воды. В качестве основания предпочтительно применяют третичные амины, например триалкиламин, пиридин или пиридиновые основания. Однако можно также применять гидрид натрия или в том случае, когда реакцию проводят в содержащей воду среде, гидроксиды или углекислые соли щелочных или щелочноземельных металлов.

Применяемые в качестве исходных веществ амиды формулы II могут быть получены следующим образом: амид формулы IV



в присутствии безводной органической или неорганической кислоты (например, хлористого водорода) при температуре между -40 и $+30^\circ\text{C}$ в среде жидкого органического растворителя, инертного в условиях осуществления реакции, вводят во взаимодействие с гексагидро-*s*-триазином формулы V



причем реакция сопровождается аминметилированием. При этом заместители R_1 и R_2 имеют значения, как в формуле 1. Промежуточные продукты, образующиеся в виде солей используемых кислот, переводят посредством

обработки основанием в свободные амиды формулы II.

Соединения формулы I получают также в результате проводимых одновременно реакций соединения формулы IV с формальдегидом и гидрохлоридом амина формулы $R_2 - NH_2 \cdot HCl$ в водно-спиртовом растворе. В этом случае промежуточный продукт формулы II также образуется в виде соли, и его переводят в свободный амид посредством добавления основания.

Соединения формулы 1 преимущественно получают в одном реакционном сосуде непосредственно из амидов формулы IV путем введения этого амида в присутствии безводной кислоты во взаимодействие с гексагидро-*s*-триазином формулы V в инертном органическом растворителе. Непосредственно после этого без выделения промежуточного продукта формулы II осуществляют реакцию циклизации с соединением формулы III в присутствии основания. Этот особый вариант осуществления способа получения соединений формулы 1 совершенно неожиданно создает то преимущество, что без затруднений могут быть подвергнуты циклизации даже такие соединения формулы II, в которых R_1 - гетероциклический остаток, сам по себе или благодаря заместителям чувствительный к щелочам.

Полученные предлагаемым способом соединения формулы 1 в тех случаях, когда они имеют находящийся в кольце атом азота в остатке R_1 или атом серы или же группу $SO-$ в заместителе R_1 могут быть переведены на дополнительной стадии в их окиси, например N-окиси, сульфоксиды или сульфоны, под действием подходящего окислителя, например надкислоты. Кроме того, соединения формулы 1, когда они содержат способный кватернироваться кольцевой атом азота в остатке R_1 , могут быть переведены в их четвертичные соли под действием подходящего кватернирующего средства.

Биологически активные вещества формулы 1 обладают хорошими стимулирующими рост свойствами при разведении и откармливании домашних и полезных животных. Они могут употребляться животными как в твердой форме, так и в жидкой форме в виде раствора, эмульсий или суспензий, прибавляемых к питью.

Биологически активные вещества могут быть введены в корм в форме концентрированных препаратов, которые предназначены для смешения со стандартным кормом, или могут быть применены в виде готовых кормовых смесей, которые непосредственно скармливают животным.

Подходящими препаратами являются, например, смеси биологически актив-

ного вещества формулы 1 с каолином, известью, окисью алюминия, измельченной в муку ракушкой, белым боллусом, аэросилом, крахмалом или лактозой.

Для получения кормовых смесей, которые содержат активный компонент в концентрации 0,0001-0,05%, необходимое количество препарата тщательно смешивают с соответствующим количеством обычного имеющегося в продаже стандартного корма для домашних птиц, свиней или жвачных животных.

К кормовой смеси могут быть добавлены другие вещества, которые оказывают благоприятное влияние на прибавление в весе и росте животных.

Пример 1. Группу из 10 здоровых цыплят откармливают кормом, в котором в количестве 400 млн⁻¹ содержится 6-(6'-хлор-3-пиридинил)-3-метил-2,4-дигидро-2Н-1,3,5-оксадиазин-2-он.

Для сравнения служила группа из 10 здоровых цыплят такой же породы, которых кормили кормом, не содержащим указанной добавки.

Увеличение веса определяют путем ежедневного взвешивания отдельных птиц, а количество съеденного корма повторным взвешиванием несъеденного корма.

Спустя несколько дней получающие подкормку птицы показывают значительно большую прибавку в весе и также лучшую степень переваривания корма, чем птицы, не получающие подкормки.

Для получения в каждом случае 6000 вес.ч. конечного корма, содержащего а) 0,0025%, б) 0,005%, в) 0,02% и г) 0,04% активного вещества применяют следующие кормовые смеси (вес.ч.):

- а) 0,15 соединения формулы 1, 49,85 боллуса белого, 150,00 стандартного корма для домашних птиц;
- б) 0,30 соединения формулы 1, 44,70 боллуса белого, 5,0 кремниевой кислоты, 150,0 стандартного корма для домашних птиц;
- в) 1,2 соединения формулы 1, 43,8 боллуса белого, 5,0 кремниевой кислоты, 150,0 стандартного корма для домашних птиц;

г) 2,4 соединения формулы 1, 47,6 боллуса белого, 150,0 стандартного корма для домашних птиц.

- Биологически активное вещество либо непосредственно смешивают с веществами-носителями, либо растворяют, например, в подходящем растворителе и раствором обрабатывают вещества-носители. Непосредственно после этого смесь перемалывают до получения частиц нужного размера, например 0,5-10 мкм. Эту предварительно полученную кормовую смесь смешивают с 5800 вес.ч. стандартного корма. Кроме того, эту предварительно полученную кормовую смесь можно гранулировать с получением 6000 вес.ч. конечного корма (гранулированный корм).

Пример 2. Проверено ростстимулирующее действие следующих веществ: 1. 6-3-(Хлорбензотиен-2-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-1,3,5-оксадиазин-2-он (по изобретению).

2. 3-Теноиламино-7-метокси-1,2,4-бензотриазин-1,4-ди-Н-оксид.

Использовали три группы цыплят, в каждой 80 однодневных цыплят (40 петушков и 40 курочек).

- Цыплята контрольной группы не получали активного вещества, цыплята группы 1 - 0,005 вес.% активного вещества 1, остальное - корм; цыплята группы 2 - 0,005 вес.% активного вещества 2, остальное - корм.
- Длительность опыта 28 дней. Вес определяли в начале опыта, через 14 и через 28 дней (окончание опыта).

В табл. 1 приведен состав корма.

В табл. 2 приведены полученные результаты.

Смертность в контрольной группе 6,3% (5 цыплят из 80), в группе 2 - 15% (12 цыплят из 80), в группе 1 - 5% (4 цыпленка из 80).

Данные показывают, что прирост веса, достигнутый в группе 1, вдвое превышает прирост, полученный в группе 2.

При применении соединения 1 смертность чрезвычайно мала и представляет существенно меньшую величину по сравнению с применением соединения 2 и несколько меньшую, по сравнению с контролем.

Т а б л и ц а 1

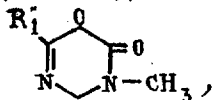
Компонент	Содержание компонента в корме, %	СБ	ВЭ	Са	Р	Лизин	М+С
Кукуруза № 192	26,7	2,19	916	0,01	0,10	0,06	0,10
Пшеница № 177	21,2	2,31	657	0,01	0,08	0,07	0,09
Ячмень № 168	18,2	1,88	517	0,01	0,08	0,07	0,07
Травяная мука № 195	1,2	0,15	7	0,01	0,00	0,01	0,01
Соя молотая № 194	16,0	7,10	358	0,05	0,11	0,46	0,21
Мука рыбная № 184	7,2	4,10	214	0,44	0,22	0,35	0,18
Мука мясная № 191	5,0	3,0	103	0,40	0,20	0,14	0,06
Сало	2,0		140				
Дикальцийфосфат	0,7			0,20	0,15		
Карбонат кальция	0,8			0,32			
Соль поваренная, йодированная							
Метионин DZ-98	0,1	0,1					0,1
Предварительная смесь № CRA P=1	$\frac{0,5}{100,0}$						

П р и м е ч а н и е: Сырой белок СБ 20,83%, возмещаемая энергия ВЭ 2912 ккал/кг (отношение сырого белка к возмещаемой энергии 1:140) Са 1,45%, фосфор – общее содержание 0,94%, фосфор усвояемый 0,67%, волокно сырое 3,6%, лизин 1,16% (5,6% из состава сырого белка), метионин+цистин М+С 0,82% (3,9% из состава сырого белка).

Т а б л и ц а 2

Группа	Привес			
	через 14 дней		через 28 дней	
	г	% к контрольной	г	% к контрольной
Контрольная	219	-	657	-
1	223	+6,4	690	+5,0
2	226	+3,2	672	+2,3

Формула изобретения
 Кормовая добавка, обладающая способностью стимулировать рост животных и птиц, содержащая активное действующее вещество и носитель, отобранный из группы, включающей инертные вещества или кормовые средства, отличающаяся тем, что, с целью повышения ее ростстимулирующего действия, в качестве активное действующего вещества она содержит производные 1,3,5-оксадиазин-2-она формулы



где R_1 - 3-хлорбензотиенил-2 или 6-хлорпиридинил-3, в количестве 0,0001-0,05% от веса носителя.

5 Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Патент Швейцарии № 534485, кл. А 23 К 1/16, 1973.

10 2. Патент Швейцарии № 575213, кл. А 23 К 1/16, 1976.

3. Патент СССР по заявке № 2193257/15, кл. А 23 К 1/16, 1973.

Редактор Е. Хорина Составитель Л. Мурая Корректор В. Сеницкая
 Техред Н. Бабурка

Заказ 4268/52 Тираж 569 Подписное

ЦНИИПИ Государственного комитета СССР
 по делам изобретений и открытий
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4