



ŘÁD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

258127
(11) (B2)

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 417/06

[22] Přihlášeno 02 06 81
[21] [PV 5166-85]

[40] Zveřejněno 17 12 87

[45] Vydáno 15 12 88

(72)

Autor vynálezu

BENKÓ PÁL dr., BÓZSING DÁNIEL, GUNDEL JÁNOS,
MAGYAR KÁROLY dr., BUDAPEŠŤ (MLR)

(73)

Majitel patentu

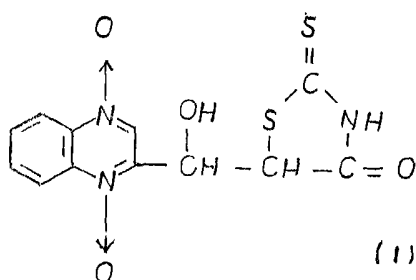
EGIS GYÓGYSZERGYÁR, BUDAPEŠŤ (MLR)

[54] Způsob výroby RS-(2-chinoxaliny-1,4-dioxid)-(4'-oxo-2'-thion-5'-thiazolidiny)metanolu

1

2

Způsob výroby RS-(2-chinoxaliny-1,4-dioxid)-(4'-oxo-2'-thion-5'-thiazolidiny)metanolu vzorce I



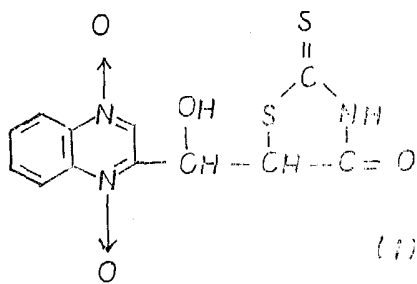
spočívá v tom, že se oxidační RS-(2-chinoxaliny-1,4-dioxid)-(4'-oxo-2'-thion-5'-thiazolidiny)metanol, výhodně kyselinou peroctovou, perbenzoovou, m-chlorperbenzoovou nebo peroxidem vodíku.

Sloučeninu vzorce I lze použít pro profylaxi nebo léčení různých bakteriálních infekcí a jako krmivových přísad nebo koncentrátů ke zvyšování hmotnostních přírůstků u zvířat.

Vynález se týká způsobu výroby RS-(2-chinoxaliny-1,4-dioxid)-(4'-oxo-2'-thion-5'-thiazolidinyl)methanolu. Sloučenina je použitelná jako přísada do krmiv nebo do krmivových koncentrátů pro zvířata.

Podle dosavadního stavu techniky je známo, že některé sloučeniny chinoxalin-1,4-dioxidu projevují antimikrobiální vlastnosti, přičemž tyto látky rovněž zvyšují hmotnostní přírůstky u zvířat. V patentu Spojených států amerických č. 3 371 090 se popisují Schiffovy báze 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu. Další deriváty chinoxalin-1,4-dioxidu jsou popisovány v belgickém patentu č. 764 088, v patentu Německé spolkové republiky č. 1 670 935, v patentu Spojených států amerických čís. 3 344 022 a v patentu DOS čís. 2 354 252.

Vynález se týká způsobu výroby RS-(2-chinoxaliny-1,4-dioxid)-(4'-oxo-2'-thion-5'-thiazolidinyl)methanolu vzorce I



a biologicky přijatelných adičních solí s kyselinami. Sloučenina vzorce I může existovat ve formě racemické směsi enantiomerů. Vynález zahrnuje způsob výroby racemické směsi a enantiomerů sloučeniny vzorce I.

Pro vytváření adičních solí lze použít anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná, atd., nebo organické kyseliny, jako je kyselina mléčná, jablečná, maleinová, fumarová, vinná a podobně.

Způsob výroby sloučeniny vzorce I podle vynálezu spočívá v tom, že se oxiduje RS-(2-chinoxaliny-1,4-dioxid)-(4'-oxo-2'-thion-5'-thiazolidinyl)methanol. Oxidace se provede pomocí peroxokyseliny, výhodně kyselinou peroctovou, kyselinou perbenzoovou nebo kyselinou m-chlorperbenzoovou, nebo peroxidem vodíku. Peroxokyselina se může rovněž vytvářet přímo v reakčním prostředí z odpovídající karboxylové kyseliny a z peroxidu vodíku. Reakce se ve výhodném provedení provede při teplotách v rozmezí od 10 do 80 °C. Přebytek vodného roztoku peroxokyseliny může rovněž sloužit jako reakční médium.

V případě potřeby se rozdělí racemická směs na enantiomery a/nebo se popřípadě převede sloučenina vzorce I na biologicky přijatelnou adiční sůl s kyselinou.

Racemická směs může být rozdělena na enantiomery způsoby, které jsou samy o so-

bě známy. Rozdělení může být provedeno za použití známých oddělovacích postupů.

Sloučenina vzorce I může být převedena na biologicky přijatelné adiční soli s kyselinami, které se vytváří s organickými nebo minerálními kyselinami. Příprava soli může být provedena reakcí sloučeniny vzorce I s přibližně ekvimolárním množstvím odpovídající kyseliny ve vhodném rozpouštědle.

Výchozí sloučenina RS-(2-chinoxaliny-1,4-dioxid)-(4'-oxo-2'-thion-5'-thiazolidinyl)methanol je známá látka, která může být připravena běžně známými postupy.

Nová sloučenina vzorce I a biologicky přijatelné adiční soli s kyselinami mohou být použity v živočišné výrobě, protože zvyšují hmotnostní přírůstky a dále vzhledem k tomu, že mají antibakteriální účinky.

Nová sloučenina vzorce I, připravená postupem podle vynálezu, může být použita buďto lokálně nebo systematicky pro profylaxi nebo léčení různých bakteriálních infekcí. Sloučenina je účinná proti velkému množství grampozitivních nebo gramnegativních bakterií, například proti následujícím mikroorganismům: *Escherichia coli*, *Salmonella choleraesuis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pasteurella multocida*.

Minimální inhibiční koncentrace sloučeniny vzorce I proti shora uvedeným mikroorganismům se pohybuje v rozmezí od 0,5 do 120 µg/ml.

Příznivý účinek, týkající se zvyšování hmotnostních přírůstků je dokumentován u sloučeniny vzorce I, připravené podle vynálezu, v následujícím testu. Jako testovaná zvířata byli použiti vepři. Pro každou dávku byly použity skupiny o šesti vepřích a každý experiment se šesti zvířaty byl opakován třikrát. Vepřům z testované skupiny byla podána potrava obsahující 50 miligramů/kilogram testované sloučeniny vzorce I. Zvířatům testované skupiny byla podána stejná potrava za stejných podmínek. Zvířata z kontrolní skupiny obdržela stejné krmivo, ale bez testované sloučeniny vzorce I. Získané výsledky lze shrnout následovně:

Průměrný denní hmotnostní přírůstek, vztaženo na kontrolní zvířata činí 150,2 % a hmotnost krmiva potřebného na hmotnostní přírůstek 1 kg, vztaženo na kontrolní zvířata činí 72,0 %.

Z uvedených hodnot je patrné, že hmotnostní přírůstky zvířat, kterým bylo podáváno krmivo obsahující sloučeninu podle vynálezu, jsou značně vyšší než je tomu u vepřů z kontrolní skupiny. Za stejnou dobu může být dosaženo stejných hmotnostních přírůstků s podstatně menším množstvím krmiva, jestliže se do krmiva přidá malé množství sloučeniny vzorce I. Tímto způsobem je prokázáno lepší využití krmiva.

Důležitou výhodou sloučeniny, která se připravuje postupem podle vynálezu je to, že se tato sloučenina vyměšuje z organismu

zvířat v podstatně kratším čase, než je tomu u derivátů chinoxalin-1,4-dioxidu podle dosavadního stavu techniky, to znamená, že její retenční čas je podstatně kratší. To je významnou předností z hlediska živočišné výroby.

Toxicita sloučeniny vzorce I je tak nízká, že tato sloučenina může být považována za netoxickou vůči domácím zvířatům.

Sloučeninu připravovanou postupem podle vynálezu je možno použít k přidávání do krmných směsí pro použití v živočišné výrobě, přičemž tyto krmné směsi obsahují jako účinnou složku účinné množství sloučeniny vzorce I nebo účinné množství biologicky přijatelné adiční soli sloučeniny vzorce I s kyselinou ve směsi s vhodnými inertními pevnými nebo kapalnými nosičovými látkami nebo ředidly.

Tyto směsi mohou být ve formách, které jsou běžně používány ve veterinární praxi, například ve formě tablet, dražé a podobně. Tyto směsi mohou obsahovat obvyklé inertní nosiče, ředidla a aditiva a mohou být připraveny postupy, které jsou samy o sobě známé z farmaceutického průmyslu.

Výše uvedené prostředky podle vynálezu mohou být zejména přísady do krmiva, krmivové koncentráty a krmiva, která obsahují jako účinnou složku účinné množství sloučeniny vzorce I nebo účinné množství biologicky přijatelné adiční soli sloučeniny vzorce I s kyselinou ve směsi s vhodnými požitelnými pevnými nebo kapalnými nosičovými látkami nebo ředidly nebo přísadami.

Podle vynálezu je rovněž možno připravovat přísady do krmiv, krmivových koncentrátů a krmiva, přičemž se mísí sloučenina vzorce I nebo biologicky přijatelná adiční sůl sloučeniny vzorce I s kyselinou s vhodnými požitelnými pevnými nebo kapalnými nosiči nebo ředidly a aditivy, které se všeobecně používají při výrobě přísad do krmiv.

Jako nosičové látky nebo ředidla je možno použít jakékoliv látky rostlinného nebo živočišného původu, která je požitelná a nebo která slouží jako krmivo. K tomuto účelu je možno použít pšenici, rýži, kukuřici, sójové boby, vaječnou, ječmen, oves, žito v odpovídající formě, jako je například krupice, kroupy, mouka, otruby a podobně. Dále může být rovněž použito rybího masa, masové moučky, kostní moučky nebo jejich směsí. Výhodně je možno rovněž použít odvlákněný rostlinný krmivový koncentrát s vysokým obsahem proteinů, například pod obchodním označením Vepex.

Jako přísady je možno například použít kyseliny křemičité, smáčecích činidel, anti-oxidantů, škrobu, fosforečnanu draselného, uhličitanu vápenatého, kyseliny sorbové a podobně. Jako smáčecích činidel je možno například použít netoxických olejů, ve vhodném provedení sójového oleje, kukuřičného oleje nebo minerálního oleje. Dále je

možno pro tento účel použít různých alkylen glykolů. Použitým škrobem může být pšeničný škrob, kukuřičný škrob nebo bramborový škrob.

Prísady do krmiv a koncentráty mohou rovněž obsahovat běžné vitamíny, jako například vitamín A, B, B₂, B₃, B₆, B₁₂, E, K a stopové prvky, například mangan, železo, zinek, měď a jod.

Obsah účinné složky v těchto prostředcích se může pohybovat v širokých mezích. Prísady do krmiv a koncentráty mohou obsahovat přibližně od 5 do 80 % hmotnostních, výhodně přibližně od 10 do 50 % hmotnostních účinné složky vzorce I. Obsah účinné složky v hotovém krmivu může být přibližně od 1 do 1 400 ppm, s výhodou od přibližně 10 do přibližně 100 ppm.

Prísady do krmiv a koncentráty se smísí s vhodnými krmivovými složkami nebo se přidávají do vhodného krmiva pro zvířata, čímž se získá konečná forma tohoto krmiva. Krmiva připravená tímto způsobem podle vynálezu mohou být použita pro zvýšení hmotnostních přírůstků a pro lepší využití krmiva u různých domácích zvířat, jako jsou vepř, ovce, hovězí dobytek a drůbež, zejména jsou vhodná pro použití u vepřů.

Další podrobnosti postupu předloženého vynálezu a možnosti využití sloučeniny takto připravené budou ilustrovány v následujících příkladech, které však nijak neomezuji rozsah uvedeného vynálezu. Teploty tání uvedené v těchto příkladech byly stanoveny v zařízení podle Kofflera.

Příklad 1

Příprava RS-(2-chinoxaliny-1,4-dioxid)-(4'-oxo-2'-thion-5'-thiazolidinyl)-methanolu.

Podle tohoto příkladu provedení byla směs 14,6 mililitru (což odpovídá 0,05 molu) RS-(2-chinoxaliny-1,4-dioxid)-(4'-oxo-2'-thion-5'-thiazolidinyl)-methanolu a 100 mililitrů 12% kyseliny peroctové promíchávána při teplotě 50 °C po dobu 20 hodin. Reakční směs byla neutralizována za současného chlazení pomocí 10N roztoku hydroxidu sodného a potom byla zfiltrována. Tímto postupem bylo získáno 13,1 gramu výsledné sloučeniny, přičemž výtěžek odpovídal 81 %. Teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 293 do 294 °C.

V následujících příkladech 2 — 13 je ukázáno několik možností využití sloučeniny připravené podle vynálezu, přičemž tyto příklady se týkají krmivových přísad, které jako účinnou složku obsahují sloučeninu připravenou postupem podle vynálezu.

Příklad 2

Podle tohoto příkladu se připraví předsměs jako přídavek do krmiva pro vepř,

přičemž tato předsměs má následující složení:

Složky	Množství
vitamín A	3 000 000 m. j. (mezinárodních jednotek)
vitamín D ₃	600 000 m. j.
vitamín E	4 000 m. j.
vitamín K ₃	400 mg
vitamín B ₁	600 mg
vitamín B ₂	800 mg
vitamín B ₅	2 000 mg
vitamín B ₆	800 mg
vitamín B ₁₂	10 mg
niacin	4 000 mg
cholinchlorid	60 000 mg
účinná složka podle vynálezu	10 000 mg
butylhydroxytoluen (antioxidant)	30 000 mg
aromatizující látky	8 000 mg
sacharát sodný	30 000 mg
stopové prvky:	
mangan	8 000 mg
železo	30 000 mg
zinek	20 000 mg
měď	6 000 mg
jod	100 mg
dvakrát rozemleté otruby	1 000 g

Tato předsměs vitamínů a stopových prvků byla smíchána se základním krmivem v koncentraci 0,5 kg na 100 kilogramů.

Příklad 3

Podle tohoto příkladu byla připravena předsměs jako přídatek do krmiva pro selata, přičemž tato předsměs měla následující složení:

Složky	Množství
vitamín A	1 200 000 m. j.
vitamín D ₃	300 000 m. j.
vitamín E	2 000 m. j.
vitamín B ₂	600 mg
vitamín B ₅	2 000 mg
vitamín B ₁₂	5 mg
niacin	3 000 mg
cholinchlorid	40 000 mg
účinná složka podle vynálezu	10 000 mg
butylhydroxytoluen (antioxidant)	30 000 mg
stopové prvky:	
mangan	6 000 mg
železo	10 000 mg
zinek	15 000 mg
měď	30 000 mg
jod	100 mg
dvakrát rozemleté otruby	1 000 g

Tato předsměs vitamínů a stopových prvků byla smíchána se základním krmivem v koncentraci 0,5 kg na 100 kg.

Příklad 4

Podle tohoto příkladu bylo 0,5 kg předsměsi, připravené postupem podle příkladu 2, smícháno se 100,0 kilogramy základního krmiva s následujícím složením:

Složky	Množství (kg)
kukuřice	37,6
ječmen	25,4
žito	6,0
oves	5,0
sójové boby	13,0
rybí maso (moučka)	6,0
otruby	2,4
tukový prášek	1,5
předsměs minerálních látek ⁺	1,0
vápno (krmná kvalita)	1,0
chlorid sodný	0,5
biolizin	0,1
předsměs podle příkladu 2	0,5
celková hmotnost	100,0 kg

Obsah účinné složky ve výsledném krmivu pro vepře je 50 ppm.

⁺Složení předsměsi minerálních látek je následující:

Složky	Množství (%)
difosforečnan vápenatý	55,0
fosforečnan vápenatý	40,0
uhličitan vápenatý	5,0

Příklad 5

Podle tohoto příkladu bylo 0,5 kilogramu předsměsi, která byla připravena podle příkladu 3, smícháno se základním krmivem, které mělo následující složení:

Složky	Množství (kg)
kukuřice	25,0
pšenice	34,0
extrahované sójové boby	18,0
mléčný prášek	9,9
rybí moučka	4,0
kvasnice (krmná jakost)	2,0
tukový prášek	3,4
předsměs minerálních látek podle příkladu 4	1,8
vápno (krmná jakost)	1,0
chlorid sodný (krmná jakost)	0,4
předsměs podle příkladu 3	0,5
celková hmotnost	100,0 kg

Obsah účinné složky ve výsledném krmivu pro vepře byl 50 ppm.

Příklad 6

Podle tohoto příkladu bylo 400 kilogramů rozemleté sójové moučky nasypano do míxéru, za stálého míchání bylo přidáno 3,1

kilogramu sójového oleje a směs byla promíchávána tak dlouho, až se na pevných částech vytvořil povlak oleje. Potom bylo přidáno 9,1 kilogramu účinné složky, která byla připravena postupem podle vynálezu. Tato směs byla potom promíchávána tak dlouho, až vznikla homogenní látka. Nakonec bylo přidáno 9,0 kilogramů sójového oleje a směs byla opět homogenizována.

Příklad 7

Podle tohoto příkladu bylo 0,5 kilogramu účinné složky, která byla připravena postupem podle vynálezu, přidáno za míchání do 40 kilogramů kukuřičné mouky a potom bylo do směsi rozstříkáno 3,0 kilogramy propylenglykolu. Potom bylo přidáno 1,4 kilogramu dvojfosforečnanu vápenatého a směs byla zhomogenizována.

Příklad 8

Podle tohoto příkladu bylo 10 kilogramů vojtěškové drti a 15 kilogramů přípravku Vepex^R promícháváno po dobu 20 minut, potom byl přidán 1 kilogram kukuřičného oleje takovou rychlostí, že jeho rozstříkávání trvalo celou dobu, po kterou byly přimíchávány následující složky: 2,5 kilogramu účinné složky připravené postupem podle vynálezu, 10 kilogramů kukuřičného škrobu, 2,5 kilogramu kyseliny askorbové, 9 kilogramů kukuřičného škrobu a 2,5 kilogramu shora uvedené účinné složky. Poté byla směs promíchávána po dobu dalších 5 minut.

Příklad 9

V tomto příkladu bylo postupováno stejným způsobem jako v příkladu 6 s tím rozdílem, že namísto sójového oleje se jako smáčecího činidla použilo butylenglykolu.

Příklad 10

A. Podle tohoto provedení bylo 3,5 kilogramu bramborového škrobu smícháno s 2,9

kilogramy účinné látky, která byla připravena postupem podle vynálezu. Do této směsi bylo potom rozstříkáno 0,05 kilogramu minerálního oleje, poté bylo přidáno 0,2 kilogramu kyseliny sorbové, 0,4 kilogramy oxidu křemičitého a 0,1 kilogramu propionanu vápenatého a směs byla promíchávána po dobu dalších 2 minut.

B. Podle tohoto provedení bylo 4,2 kilogramu rybí moučky smícháno s 22 kilogramy žitných otrub, a do této směsi bylo rozstříkáno 0,6 kilogramu minerálního oleje, potom byly za stálého míchání přidány 4 kilogramy směsi připravené podle předchozího provedení A. tohoto příkladu, dále 10 kilogramů kukuřičné mouky, 4 kilogramy směsi připravené podle provedení A. tohoto příkladu a nakonec bylo přidáno 9 kilogramů kukuřičné moučky. Na závěr se do směsi rozstříkalo 0,6 kilogramu minerálního oleje.

Příklad 11

Podle tohoto provedení bylo 100 kilogramů žitných otrub, 10 kilogramů účinné látky připravené postupem podle vynálezu, 2,5 kilogramu uhličitanu vápenatého, 0,15 kilogramu α -tokoferolu a 0,4 kilogramu propionanu vápenatého zhomogenizováno se 4 kilogramy propylenglykolu.

Příklad 12

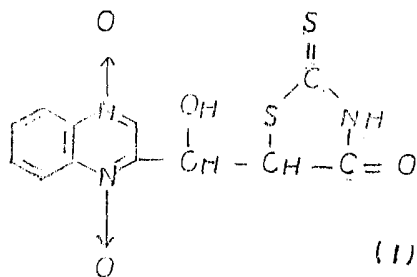
Podle tohoto příkladu bylo 10 kilogramů sójové moučky a 0,6 kilogramu účinné látky připravené postupem podle vynálezu zhomogenizováno s 2,5 kilogramy butylenglykolu.

Příklad 13

Podle tohoto příkladu provedení bylo 50 kilogramů sójové moučky, 6 kilogramů účinné látky připravené postupem podle vynálezu, 0,5 kilogramu oxidu křemičitého a 0,2 kilogramu propionanu vápenatého zhomogenizováno s 1,6 kilogramů sójového oleje.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby RS-(2-chinoxaliny-1,4-dioxid)-(4'-oxo-2'-thion-5'-thiazolidinyl)-methanolu vzorce I



vyznačující se tím, že se oxiduje RS-(2-chinoxalinyl)-(4'-oxo-2'-thion-5'-thiazolidinyl)-methanol.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se oxidace provede pomocí peroxokyseliny, výhodně kyselinou peroctovou, kyselinou perbenzoovou nebo kyselinou m-chlorperbenzoovou, nebo peroxidem vodíku.