[B] (11) **UTLEGNINGSSKRIFT** Nr. 132175

NORGE
[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

(51) Int. Cl.[2] A 23 K 1/17

(21) Patentsøknad nr. 4430/70
(22) Inngitt 19.11.70
(23) Løpedag 19.11.70

(41) Alment tilgjengelig fra 24.05.71
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 23.06.75

(30) Prioritet begjært 20.11.69, 12.08.70, USA, nr. 878589, 63264

(54) Oppfinnelsens benevnelse Vekstfremmende fjærkrefór.

(71)(73) Søker/Patenthaver MERCK & CO., INC.,
126 East Lincoln Avenue, Rahway, N.J.,
USA.

(72) Oppfinner JOHNSTON, David Bruce Randolph, Warren,
MAAG, Theodore Augustus, New Shrewsbury,
SHEN, Tsung-Ying, Westfield, N.J., USA.

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

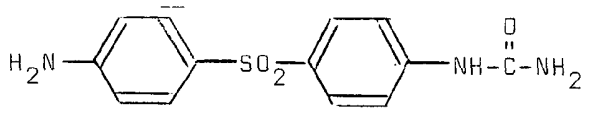
132175

Foreliggende oppfinnelse angår et vekstfremmende fjærkrefór som inneholder p-amino-p'-ureidodifenylsulfon som vekstfremmende middel.

p-amino-p'-ureidodifenylsulfon er kjent fra US patent nr. 2.328.548 (1943). Forbindelsen er angitt å ha aktivitet mot coccebevirkede infeksjoner.

Det har vist seg at p-amino-p'-ureidodifenylsulfon er et vekstfremmende middel for fjærkre når den gies i de nedenfor angitte dosemengder. Med uttrykket "vekstfremmende middel" menes et middel som fremmer vektøkningen og øker fóreffektiviteten. Fóreffektiviteten uttrykkes vanligvis som det antall kg fór som kreves for å bevirke 1 kg økning i levendevekten. Den vekstfremmende evne av p-amino-p'-ureidodifenylsulfon er bestemt under anvendelse av sunne, uinfiserte høns anbragt i gulvhønsegårder i et hønsegårdområde som er typisk for det som anvendes i fjærkreindustrien. Dyrene infiseres ikke kunstig, men der gjøres imidlertid intet forsøk på å skape et ekstraordinært miljø for fuglene. Hønsene utsettes med andre ord for de vanlige og naturlige markforhold. En gruppe fugler gies de angitte dosemengder p-amino-p'-ureidodifenylsulfon og en kontrollgruppe av fugler gies normale rasjoner som ikke inneholder den kjemiske forbindelse. Resultater fra forsøkstiden viser en statistisk signifikant vektøkning hos fuglene på dietten inneholdende p-amino-p'-ureidodifenylsulfonet, i forhold til kontrolldyrene. En statistisk signifikant forbedring i fóreffektiviteten fremgår også.

Forbindelsen som anvendes i fjærkrefóret ifølge foreliggende oppfinnelse, er p-amino-p'-ureidodifenylsulfon. Denne forbindelse er også kjent som 4-(sulfanilyl)-fenylurea. Forbindelsens formel er:



Det foretrekkes å fordele difenylsulfonet i det ferdige fór til dyrene, og gi det vekstfremmende fór ad libitum til fuglene. Gode resultater er oppnådd med fór inneholdende fra 0,0002% til 0,1 vekt% p-amino-p'-ureidodifenylsulfon, men innholdet kan i praksis være fra 0,00005% til 0,2% i fóret. Det foretrukne område er mellom 0,001 til 0,01% i fóret. Mengdene i fjærkrefóret er her uttrykt i vekt%.

Fóret hvori de ovenfor beskrevne innhold av p-amino-p'-ureidodifenylsulfon anvendes, er et næringsmessig tilstrekkelig fór inneholdende kilder til carbohydrat, protein, fett, vitaminer, mineraler og andre næringsfaktorer som vanligvis anvendes ved kommersiell fjærkreavl. Dessuten kan andre fjærkrefórtilsetninger anvendes i preparatene. Fórstoffene kan også inneholde tilsetninger som øker eller svekker virkningen av p-amino-p'-ureidodifenylsulfonet slik at lavere eller høyere innhold kan anvendes i fóret.

I henhold til en annen side av oppfinnelsen fremskaffes der preparater som innbefatter fjærkrefórsupplementer eller -tilsetninger inneholdende p-amino-p'-ureidodifenylsulfon. I slike preparater blandes forbindelsen med eller dispergeres i et oralt inntagbart bærermedium som er ikke-giftig for fjærkre og forenlig med det ferdige fór. Disse fórsupplementer inneholder et betraktelig høyere prosentinnhold av p-amino-p'-ureidodifenylsulfon enn det ferdige fór gjør, og blandes med eller i fóret før matning til fjærkreet. For å sikre jevn fordeling av forbindelsen i det ferdige fór er det vanlig å anvende et mellomliggende fortynningstrinn hvori supplementet blandes med en del av det ferdige fór, og denne mellomblanding tilsettes så til resten av fóret under tilstrekkelig blanding. Difenylsulfonet beskrevet ovenfor kan formuleres til fórsupplementpreparater inneholdende fra 0,05% til 50 vekt% av drogen. Det foretrekkes i industrien å anvende 450 - 2300 g av et slikt supplement pr. tonn fór. Det vil derfor innsees at den foretrukne supplementkonsentrasjon vil avhenge i høy grad av det ønskede sluttinnhold for anvendelse. Med fremgangsmåteforbindelsene foretrekkes fórsupplementpreparater inneholdende fra 1,0% til 20 vekt% vekstfremmende bestanddel.

Fortynningsmidler og bærermedier som kan anvendes i disse fjærkrefórsupplementer er faste oralt inntagbare fjærkrefórtilsetninger som maismel, tørret berme, malte østersskall, citrusmelfermenteringsresiduer, hvetekli, hvetekliblanding, melassefór, maisglutenfór, soyabønnemel, avhamset soyamel, knust kalksten, fermenteringsmycelier, spiselige vegetabilske stoffer og lignende. Nærende bærere foretrekkes da det ferdige fór begunstiges av dette.

Eksempler på typiske fórsupplementer inneholdende fremgangsmåteforbindelsen er:

(A)

	kg
p-amino-p'-ureidodifenylsulfon	5,0
Maisglutenfór	95,0

(B)

p-amino-p'-ureidodifenylsulfon	2,0
Maisgromel	40,0
Maisberme	58,0

(C)

p-amino-p'-ureidodifenylsulfon	1,0
Tørret maisberme	99,0

Vektøkningsrespons hos høns på behandling med p-amino-p'-ureidodifenylsulfon

Forsøk	Dose av p-amino-p'-ureidodifenylsulfon i fór (%)	% vektøkning
A	0	0
A	0,005	6
A	0,001	14
A	0,0005	6
B	0	0
B	0,002	6,2
C	0	0
C	0,0002	1,66
C	0,002	5,92

Forbindelsen p-amino-p'-ureidodifenylsulfon fremstilles fra p-nitro-p'-acetylaminodifenylsulfon som hydrolyseres til p-amino-p'-nitrodifenylsulfon. Sur hydrolyse foretrekkes, og en sterk mineralsyre som saltsyre eller svovelsyre, kan anvendes. Hydrolysen utføres ved forhøyet temperatur, fra 60°C til tilbakeløpstemperaturen for oppløsningsmidler. Det foretrukne oppløsningsmiddel er vann, skjønt et hvilket som helst oppløsningsmiddel for både utgangsmaterialet og syren kan anvendes.

Det erholdte p-amino-p'-nitrodifenylsulfon behandles så med fosgen ($COCl_2$). Et overskudd av det valgte reagens anvendes, og de to forbindelser omsettes i en varm (30 - 50°C) oppløsning av et oppløsningsmiddel som dioxan eller dimethylsulfoxyd. Efter fjernelse av oppløsningsmidlet gjenoppløses produktet i et oppløsningsmiddel som benzen, xylen eller et passende hydrocarbonoppløsningsmiddel, og oppvarmes under tilbakeløp i 6 - 20 timer. Det erholdte produkt er p-nitro-p'-isocyanatdifenylsulfon.

Sistnevnte forbindelse omsettes så med et ammonierende reagens som ammoniakk. Reaksjonen utføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som dioxan eller dimethylsulfoxyd. Et overskudd av det valgte ammonieringsmiddel tilsettes til oppløsningen. Temperaturen er 30 - 60°C. Det erholdte produkt er p-nitro-p'-ureidodifenylsulfon.

Sistnevnte forbindelse reduseres så under anvendelse av hydrogen og en Raney-nikkel- eller annen egnet katalysator, hvorved man får det ønskede p-amino-p'-ureidodifenylsulfon.

Patentkrav

1. Vekstfremmende fjærkrefór, k a r a k t e r i s e r t ved at det inneholder 0,00005 - 0,2 vekt% p-amino-p'-ureidodifenylsulfon eller et salt derav.

2. Fórstoff ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t ved at det inneholder 0,0002 - 0,1 vekt% p-amino-p'-ureidodifenylsulfon eller et salt derav.

3. Fórstoff ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t ved at det inneholder 0,001 - 0,01 vekt% p-amino-p'-ureidodifenylsulfon eller et salt derav.

4. Fórkonsentrat for fremstilling av et fjærkrefór ifølge krav 1 - 3, k a r a k t e r i s e r t ved at det består av en fast fjærkrefórtilsetning som inneholder 0,05 - 50 vekt% p-amino-p'-ureidodifenylsulfon eller et salt derav.

5. Fórkonsentrat ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t ved at det inneholder 1,0 - 20 vekt% p-amino-p'-ureidodifenylsulfon eller et salt derav.