ČESKÁ A SLOVENSKÁ FEDERATIVNÍ REPUBLIKA
(19)

FEDERÁLNÍ ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU (12)

(21) 03984-91.G

(13) A3

(22) 20.12.91

(32) 22.12.90

(31) 90HU/8447

(33) HU

5(51) C 07 D 295/10, A 23 K 1/16

(40) 15.07.92

(71) EGIS Gyógyszergyár, Budapešť, HU

(72) Budai Zoltán dr., Budapešť, HU; Mezei Tibor dr., Budapešť, HU; Reiter Klára dr., Budapešť, HU; Fekete Lajos dr., Budapešť, HU; Magyar Károly dr., Budapešť, HU; Nagy Attila dr., Budapešť, HU; Puskás László, Budapešť, HU;

(54) Deriváty amidu thiokyseliny a suché krmné směsi, které je obsahují

(57)
Nové deriváty amidu thiokyseliny, způsoby jejich přípravy, směsi, zvláště krmných přísad, premixu a krmiv pro okamžité použití, které je obsahují, dále způsob zvýšení hmotnostního přírustku a zlepšení zužitkování krmiva u domácích zvířat. Nově deriváty amidu thiokyseliny obecného vzorce I, kde R znamená vodík, C_{1-18} alkyl, C_{2-6} alkenyl nebo C_{2-6} alkinyl a R^1 znamená vodík, halogen nebo methoxy, s tou podmínkou, že
a) alespoň jeden z R a R^1 má jiný význam než vodík,
b) jestliže R znamená ethyl, R^1 má jiný význam než vodík a
c) jestliže R znamená methyl, R^1 má jiný význam než vodík nebo methoxy,
vykazující účinky zvyšující hmotnostní přírůstek a zlepšující zužitkování krmiva a mohou se užívat při chovu dobytka, zejména vepřu.

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY
PŘÍL.
Č.j. 060122
DOČÍSLO 20. XII 91
3484-91 g

Deriváty amidu thiokyseliny a suché krmné směsi, které je obsahují

Oblast vynálezu

Vynález se týká nových derivátů amidu thiokyseliny, způsobu jejich přípravy, krmných přísad, premixů a suchých krmiv pro okamžité použití, které je obsahují, dále způsobu zvýšení hmotnostního přírůstku a zlepšení využití krmiva domácími zvířaty.

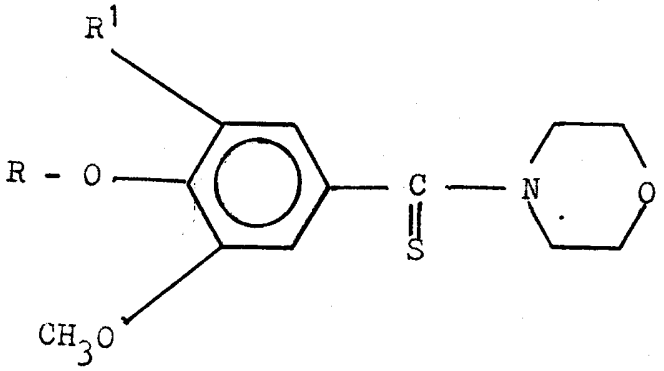
Dosavadní stav techniky

Je známo, že 4-/3´-methoxy-4´-hydroxythiobenzoyl/morfolin vykazuje choleretický účinek /Martin Negwer:"Organic-chemical drugs and their synonyms", Akademie-Verlag, Berlin, 1987/.

Rovněž je známo, že 4-/3´,4´,5´-trimethoxythiobenzoyl/morfolin vykazuje inhibiční účinky na sekreci vředu /Farina, C., Pinza, M., Gomba, A. and Pifferi, G.: Eur. J. Med. Chem. 14, 27-31 /1979//.

Podstata vynálezu

Podle aspektu tohoto vynálezu byly nalezeny nové amidy thiokyseliny obecného vzorce I



/I/

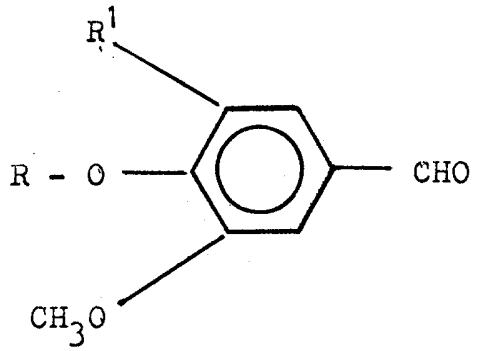
kde R znamená vodík, C_{1-18} alkyl, C_{2-6} alkenyl nebo C_{2-6} alkinyl a

R^1 znamená vodík, halogen nebo methoxy,
s výhradou, že
a/ alespoň jeden z R a R^1 má jiný význam než vodík;
b/ jestliže R znamená ethyl, má R^1 jiný význam než vodík; a
c/ jestliže R znamená methyl, má R^1 jiný význam než vodík nebo methoxy.

Výraz "C_{1-18} alkyl" použitý v celém popisu se týká přímého nebo rozvětveného řetězce nasycených alifatických skupin s udaným počtem atomů uhlíku /např. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, n-hexyl, n-dodecyl, n-hexadecyl apod./. Jako "C_{2-6} alkenyl" skupiny jsou míněny přímé nebo rozvětvené řetězce alkenylskupin /např. vinyl, allyl, propenyl apod./. Výrazem "C_{2-6} alkinyl" jsou míněny přímé nebo rozvětvené řetězce alkinylskupin /např. propinyl/. Výraz "halogen" zahrnuje všechny čtyři atomy halogenu, jako fluor, chlor, brom a jod.

Zvlášť výhodným zástupcem sloučenin obecného vzorce I je následující derivát:
4-/4´-hexyloxy-3-methoxyfenyl/thioxomethylmorfolin.

Podle dalšího aspektu tohoto vynálezu byl nalezen způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde R a R^1 mají shorauvedený význam, který spočívá
a/ v reakci aldehydu obecného vzorce II

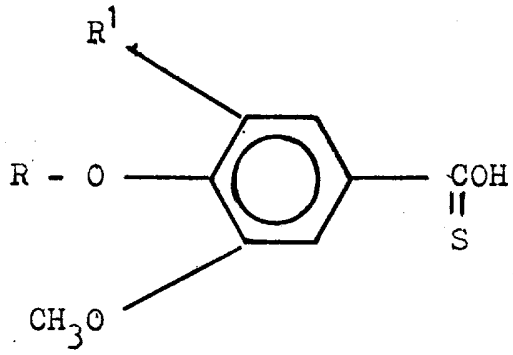


/II/

kde R a R^1 mají shorauvedený význam,

s morfolinem a se sírou; nebo

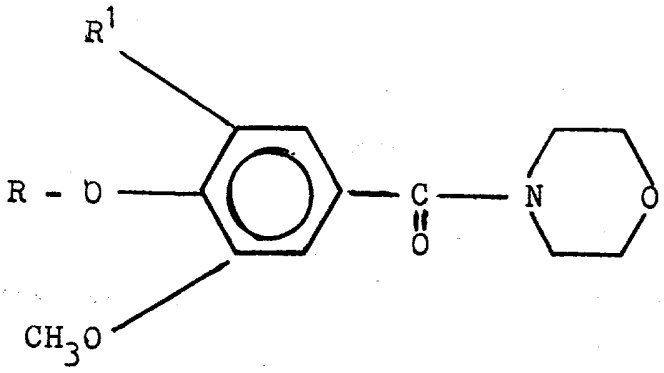
b/ v reakci karboxylové kyseliny obecného vzorce III



/III/

kde R a R^1 mají shorauvedený význam, nebo jejího reaktivního derivátu s morfolinem, nebo

c/ v reakci morfolidu obecného vzorce IV



/IV/

kde R a R^1 mají shorauvedený význam, s thionačním činidlem, a je-li třeba, nechá se sloučenina obecného vzorce I, kde R znamená vodík, získaná způsobem podle některé z variant a až c, reagovat se sloučeninou vzorce R^2-Hlg, kde Hlg znamená halogen a R^2 znamená C_{1-18} alkyl, C_{2-6} alkenyl nebo C_{2-6} alkinyl.

Podle varianty a/ způsobu podle vynálezu reaguje aldehyd obecného vzorce II s morfolinem a se sírou. Molární poměr aldehydu, morfolinu a síry je obecně 1 : 1 : 2, ale jeden z nich může být také použit v nepatrném přebytku.

Reakce probíhá při zvýšených teplotách, výhodně bez použití

rozpouštědla, v tavenině. Reakční teplota se může pohybovat mezi 40 °C a 160 °C, s výhodou při asi 120 °C.

Reakční doba závisí na teplotě a může se pohybovat v širokém rozmezí. Provádí-li se reakce při relativně nízké teplotě /např. při 60 °C/, může být reakční doba 50 až 60 hodin. Při relativně vysoké teplotě /140 °C/ může být reakce ukončena během 0,5 až 0,8 hodiny. Při 120 °C je optimální reakční doba 1 hodina.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou izolovat z reakční směsi známými způsoby po přidání rozpouštědla /např. krystalizací po ochlazení nebo odpařením/.

Podle varianty b/ způsobu podle vynálezu reaguje derivát kyseliny obecného vzorce III, s výhodou po předchozí aktivaci, s morfolinem.

Aktivace kyseliny obecného vzorce III se může provádět různými způsoby. Výhodné je převádět ji na odpovídající halogenid reakcí s halogenačním činidlem jako je chlorid fosforečný, oxichlorid fosforečný, thionylchlorid atd.. Takto získaný halogenid pak reaguje s morfolinem v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu. Reakce se výhodně provádí v rozpouštědle inertním pro reakční složky. Jako rozpouštědla se mohou používat aromatické uhlovodíky, např. toluen, benzen, xylen apod., ethery, jako tetrahydrofuran, diisopropylether apod.. Morfolin použitý jako reakční složka může sloužit jako činidlo pro vázání kyseliny, ale rovněž mohou být pro tento účel použity organické nebo anorganické báze. Jako organická báze se může použít piperazin, triethylamin, amoniak apod., jako anorganická báze se mohou použít alkalické hydroxidy, uhličitany nebo kyselé uhličitany. Jako reaktivní deriváty kyseliny se mohou používat rovněž anhydridy, smíšené anhydridy /např. chloromravenčany/ nebo estery /např. alkylestery/.

Podle varianty c/ způsobu podle vynálezu se nechá reagovat derivát morfolidu obecného vzorce IV s thionačním činidlem, výhodně se sirníkem fosforečným, v rozpouštědle inertním pro reakční

složky, výhodně v pyridinu, při zvýšené teplotě, výhodně mezi 40 °C a 160 °C, při teplotě varu použitého rozpouštědla.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce I, kde R znamená vodík, se může popřípadě alkylovat, alkenylovat nebo alkinylovat. Reakce se výhodně provádí s odpovídajícím chloridem nebo bromidem, metodami o sobě známými, v přítomnosti bazického kondenzačního činidla. Pro tento účel lze použít alkalické uhličitany /např. uhličitan sodný nebo draselný/, kyselé uhličitany alkalických kovů nebo alkoholáty alkalických kovů. Reakce se s výhodou provádí za zahřívání. Zejména je výhodné nechat reakční směs vařit s užitím zpětného chladiče.

Aldehydy obecného vzorce II, použité jako výchozí látky, jsou z literatury známé /J. Prakt. Chem. 318, /5/ 785-94 /1976//. Deriváty karboxylové kyseliny obecného vzorce III se mohou připravit způsobem popsaným v US patentu č. 1 855 454. Morfolidy obecného vzorce IV se mohou připravit podle příkladu 4.

Sloučeniny obecného vzorce I mají vlastnosti schopné zvyšovat hmotnostní přírůstek domácích zvířat, zejména vepřů, který je doprovázen zvýšeným účinkem hodnotného zužitkování krmiva.

Účinek sloučenin obecného vzorce I, zvyšující hmotnostní přírůstek, je sledován následujícím testem:

Jako testovací zvířata byli užiti vepři. Každá skupina zvířat je tvořena 6 vepři a každý test s 6 vepři se opakuje třikrát. Suché krmivo obsahuje 50 mg/kg testované sloučeniny obecného vzorce I. Zvířata jsou krmena v identických podmínkách a všechny skupiny zvířat dostávají totéž množství krmiva téhož složení. Zvířata kontrolní skupiny jsou krmena stejným krmivem, ale bez testované sloučeniny vzorce I. Výsledky jsou shrnuty v tabulce I.

Tabulka I

Testovaná sloučenina	Průměr. denní hmot. přír.		Hmotn. krmiva způsob. hmot. př. 1 kg	
sloučenina	g/den	%	kg	%
Příklad 1	323,5	111,7	2,05	89,5
Kontrola	289,5	100,0	2,29	100,0

Ze shora uvedených údajů lze vidět, že hmotnostní přírůstek zvířat krmených krmivem obsahujícím sloučeninu podle vynálezu je výrazně vyšší než u vepřů kontrolní skupiny. Za stejnou dobu může být dosažen stejný hmotnostní přírůstek se značně menším množstvím krmiva, když je do krmiva zapracována sloučenina obecného vzorce I. To je důkaz zvýšeného zužitkování krmiva.

Velmi významnou předností sloučenin obecného vzorce I je to, že se vylučují z organismu zvířete lépe než známé látky zvyšující hmotnostní přírůstek a nevykazují žádný mutagenní účinek. Tento fakt představuje výraznou výhodu užíváli se při chovu hospodářských zvířat.

Toxicita sloučenin obecného vzorce I pro domácí zvířata je tak nízká, že jsou sloučeniny prakticky netoxické.

Podle dalšího aspektu vynálezu jsou nalezeny kompozice, zvlášťe přísady suchých krmiv, premixy a krmiva k okamžitému použití, které obsahují jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce I, kde R a R^1 mají uvedený význam, v množství 0,0001 % až 85 % hmotnostních, ve směsi s inertními pevnými nebo kapalnými nosiči nebo ředidly.

Podle dalšího aspektu tohoto vynálezu je nalezen způsob přípravy přísad suchých krmiv, premixů a krmiv pro okamžité použití, který spočívá ve smísení sloučeniny obecného vzorce I, kde R a R^1 mají uvedený význam, s vhodnými pevnými nebo kapalnými nosiči ne-

bo ředidly a popřípadě s aditivy obecně užívanými při přípravě krmných přísad a krmiv.

Jako nosič je možno použít jakoukoliv látku rostlinného nebo živočišného původu použitelnou ke krmení zvířat. Pro tento účel lze užít např. pšenici, ječmen, otruby, kukuřici, sojové boby, oves, žito, vojtěšku ve vhodných formách /zrní, kroupy, mouka apod./, kromě toho rybí moučku, masovou moučku, kostní moučku nebo také jejich směsi. Výhodně se může užít krmný koncentrát ze zelených rostlin prostých vláken s vysokým obsahem proteinu.

Jako aditiva se mohou užít např. kyselina křemičitá, antioxidanty, škrob, hydrogenfosforečnan vápenatý, uhličitan vápenatý, kyselina sorbová atd.

Jako zvlhčovací činidlo se mohou aplikovat např. netoxické oleje, s výhodou olej ze sojových bobů, kukuřičný olej nebo minerální olej. Jako zvlhčovací prostředek je možno užít také různé alkylenglykoly. Použitý škrob může být např. pšeničný, kukuřičný nebo bramborový.

Obsah účinné látky v kompozicích se může měnit v širokém rozmezí. Krmné přísady a koncentráty mohou obsahovat asi 5 až 80 %hmot., výhodně asi 10 až 80 %hmot., účinné složky obecného vzorce I. Obsah účinné složky krmiv pro zvířata připravených pro okamžité použití může být asi 0,0001 až 0,04 %hmot., s výhodou asi 0,001 až 0,01 %hmot. Krmné přísady a koncentráty mohou také obsahovat běžné vitaminy /např. vitamin A, B_1, B_2, B_3, B_6, B_{12}, E, K/ a stopové prvky /např. Mn, Fe, Zn, Cu, I/.

Krmné přísady a koncentráty se ředí vhodnými krmnými složkami nebo se zapracovávají do vhodných krmných dávek pro zvířata pro zajištění krmných dávek pro zvířata připravených pro okamžité použití.

Krmné přísady, premixy a krmiva připravená k okamžitému použití podle vynálezu se mohou používat pro zvýšení hmotnostního

přírůstku a zlepšení využití krmiva různých domácích zvířat jako vepřů, jehňat, dobytka, drůbeže, zejména vepřů.

Podle dalšího aspektu tohoto vynálezu je poskytnut způsob zvýšení hmotnostního přírůstku a zužitkování krmiva zvířaty, který spočívá v krmení zvířat krmivem nebo krmnou přísadou podle vynálezu.

Podle ještě dalšího aspektu tohoto vynálezu je umožněno použití sloučenin obecného vzorce I ke zvýšení hmotnostního přírůstku a zlepšení využití krmiva domácích zvířat.

Další podrobnosti vynálezu je možno nalézt v následujících příkladech, které nemají limitující charakter. Hodnoty teplot tání uvedené v příkladech nejsou korigovány.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

4-/4´-Hexyloxy-3-methoxyfenyl/thioxomethylmorfolin

261,3 g /3,0 mol/ morfolinu, 48,0 g /1,6 mol/ práškové síry a 354,5 g /1,5 mol/ 4-n-hexyloxy-3-methoxybenzaldehydu se nechá reagovat při teplotě varu reakční směsi dvě hodiny. Produkt krystalizuje z ethanolu.
Výtěžek: 486,5 g /96,1 %/ žlutých lamelovitých krystalů
T.t.: 105 až 107 °C
Analýza pro vzorec $C_{18}H_{27}NO_3S$ /337,5/:
vypočteno: C% = 64,06 H% = 8,06 N% = 4,17 S% = 9,50
nalezeno: C% = 64,28 H% = 8,14 N% = 4,20 S% = 9,44
UV: λ_{max} = 283 nm /ε = 15599/

Příklad 2

4-/4´-/1-Propenyloxy/-3´-methoxyfenyl/thioxomethylmorfolin

174,2 g /2,0 mol/ morfolinu, 35,3 g /1,1 mol/ práškové síry a 192,1 g /1,0 mol/ 4-/2-propenyloxy-3-methoxy/benzaldehydu se nechá reagovat při teplotě varu reakční směsi 4 hodiny. Potom se přidá ethanol a žádaný produkt se izoluje krystalizací.
Výtěžek: 273,1 g /93,1 %/ žlutých práškovitých krystalů
T.t.: 188 až 190 °C
Analýza pro vzorec $C_{15}H_{19}NO_3S$ /293,3/:
vypočteno: C% = 61,40 H% = 6,52 N% = 4,77 S% = 10,92
nalezeno: C% = 61,63 H% = 6,97 N% = 4,80 S% = 10,95
UV: λ_{max} = 286 nm /ε = 15410/

Příklad 3

4-/4´-/1-Propinyloxy/-3´-methoxyfenyl/thioxomethylmorfolin

63,35 g /0,25 mol/ 4-/4´-hydroxy-3´-methoxyfenyl/thioxomethyl morfolinu se nechá reagovat s 20,1 g /0,27 mol/ 3-chlor-1-propinu v dimethylformamidu, v přítomnosti 27,5 g /0,2 mol/ uhličitanu draselného při teplotě varu reakční směsi 4 hodiny. Žádaný produkt se potom vysráží vodou a přefiltruje.
Výtěžek: 63,0 g /86,5 %/ žlutého prášku
T.t.: 111 až 113 °C
Analýza pro vzorec $C_{15}H_{17}NO_3S$ /291,4/:
vypočteno: C% = 61,83 H% = 5,88 N% = 4,81 S% = 11,01
nalezeno: C% = 61,94 H% = 5,99 N% = 4,82 S% = 10,94
UV: λ_{max} = 282 nm /ε = 14101/

Výchozí sloučenina se připraví následovně:
104,5 g /1,5 mol/ morfolinu, 32,0 g /1,0 mol/ práškové síry a 152,2 g /1,0 mol/ 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehydu se nechá reagovat při teplotě varu směsi /115 °C/ 4 hodiny. Produkt krystalizuje z ethanolu.
Výtěžek: 226,8 g /89,5 %/ žlutých krystalů
T.t.: 167 až 168 °C
Analýza pro vzorec $C_{12}H_{15}NO_3S$ /253,4/:
vypočteno: C% = 56,87 H% = 5,97 N% = 5,56 S% = 12,65
nalezeno: C% = 57,02 H% = 6,05 N% = 5,49 S% = 12,66

UV: λ_{max} = 281 nm /ε = 15442/

Příklad 4

4-/4´-Dodecyloxy-3´-methoxyfenyl/thioxomethylmorfolin

Postupuje se jako v příkladu 3, s tou vyjímkou, že místo 3-chlor-1-propinu se použije 67,3 g /0,27 mol/ 1-dodecylbromidu. Žádaná sloučenina se vysráží vodou a odfiltruje se.
Výtěžek: 88,3 g /83,8 %/ žlutého prášku
T.t.: 104 až 106 °C
Analýza pro vzorec $C_{24}H_{39}NO_3S$ /421,6/:
vypočteno: C% = 68,36 H% = 9,32 N% = 3,32 S% = 7,61
nalezeno: C% = 68,40 H% = 9,45 N% = 3,34 S% = 7,61
UV: λ_{max} = 283 nm /ε = 15517/

Příklad 5

4-/4´-Butoxy-3´-methoxyfenyl/thioxomethylmorfolin

Postupuje se podle příkladu 3, s tou vyjímkou, že místo 3-chlor-1-propinu se použije 37,0 g /0,27 mol/ 1-brombutanu.
Výtěžek: 29,3 g /94,7 %/ žlutých lamelovitých krystalů
T.t.: 113 až 115 °C
Analýza pro vzorec $C_{16}H_{23}NO_3S$ /309,6/:
vypočteno: C% = 62,10 H% = 7,49 N% = 4,52 S% = 10,34
nalezeno: C% = 62,31 H% = 7,52 N% = 4,61 S% = 10,39
UV: λ_{max} = 284 nm /ε = 14195/

Příklad 6

4-/3´-Brom-4´-/1-propinyloxy/-5´-methoxyfenyl/thioxomethylmorfolin

Postupuje se podle příkladu 1, s tou vyjímkou, že místo 90,1 g 4-ethoxy-3-methoxybenzaldehydu se použije 134,6 g /0,5 mol/ 3-brom-4-/1-propinyloxy/-5-methoxybenzaldehydu.
Výtěžek: 169,8 g /91,7 %/ žlutých krystalů

T.t.: 137 až 139 °C
Analýza pro vzorec $C_{15}H_{16}BrNO_3S$ /370,4/:
vypočteno: C% = 48,64 H% = 4,35 N% = 3,78 Br% = 21,58 S% = 8,66
nalezeno: C% = 48,59 H% = 4,43 N% = 3,87 Br% = 21,63 S% = 8,80
UV: λ_{max} = 283 nm /ε = 11976/

Příklad 7

4-/3´-Brom-4´-hydroxy-5´-methoxyfenyl/thioxomethylmorfolin

Postupuje se podle příkladu 1, s tou vyjímkou, že místo 152,2 g 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehydu se použije 231,1 g /1,0 mol/ 3-brom-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehydu.
Výtěžek: 282,8 g /85,1 %/ žlutého prášku
T.t.: 197 až 199 °C
Analýza pro vzorec $C_{12}H_{14}BrNO_3S$ /332,3/:
vypočteno: C% = 43,37 H% = 4,24 Br% = 24,04 N% = 4,23 S% = 9,64
nalezeno: C% = 43,22 H% = 4,39 Br% = 23,97 N% = 4,36 S% = 9,87
UV: λ_{max} = 284 nm /ε = 14877/

Příklad 8

4-/3´-Brom-4´-hexyloxy-5´-methoxythiobenzoyl/morfolin

Postupuje se podle příkladu 1, s tou vyjímkou, že místo 90,1 g 4-hexyloxy-3-methoxybenzaldehydu se použije 157,6 g /0,5 mol/ 3-brom-4-n-hexyloxy-5-methoxybenzaldehydu.
Výtěžek: 196,5 g /94,4 %/ žlutých krystalů
T.t.: 83 až 85 °C
Analýza pro vzorec $C_{18}H_{26}BrNO_3S$ /416,4/:
vypočteno: C% = 51,92 H% = 6,29 Br% = 19,19 N% = 3,36 S% = 7,69
nalezeno: C% = 52,10 H% = 6,35 Br% = 19,19 N% = 3,40 S% = 7,74
UV: λ_{max} = 284 nm /ε = 12796/

Příklad 9

Premix pro doplňkové suché krmivo pro vepře se připraví

s následujícím složením:

komponenty	množství
Vitamin A	3 000 000 m.j.
Vitamin D_3	600 000 m.j.
Vitamin E	4 000 m.j.
Vitamin K_3	400 mg
Vitamin B_1	600 mg
Vitamin B_2	800 mg
Vitamin B_3	2 000 mg
Vitamin B_6	800 mg
Vitamin B_{12}	10 mg
Niacin	4 000 mg
Cholinchlorid	60 000 mg
Účinná látka podle příkladu 1	10 000 mg
Butylhydroxytoluen /antioxidant/	30 000 mg
Aromatické látky	8 000 mg
Sacharát sodný	30 000 mg
Stopové prvky:	
Mn	8 000 mg
Fe	30 000 mg
Zn	20 000 mg
Cu	6 000 mg
I	1 000 mg
Dvakrát mleté otruby do	1 000 g

Tento premix vitaminů a stopových prvků se smísí se základním krmivem na koncentraci 0,5 kg na 100 kg.

Příklad 10

Premix pro doplňkové krmivo pro vepře se připraví s následujícím složením:

komponenty	množství

Kukuřice	37,6 kg
Ječmen	25,4 kg
Pšenice	6,0 kg
Oves	5,0 kg
Sojové boby	13,0 kg
Rybí moučka	6,0 kg
Otruby	2,4 kg
Tukový prášek	1,5 kg
Premix minerálních látek	1,0 kg
Vápno /krmné kvality/	1,0 kg
Chlorid sodný /krmné kvality/	0,5 kg
Biolysin	0,1 kg
Premix podle příkladu 9	0,5 kg
Celková hmotnost:	100,00 kg

Obsah účinné látky ve výsledném suchém krmivu pro vepře je 0,0005 %hmot.

Složení premixu minerálních látek je následující:

komponenty	množství, %hmot.
Hydrogenfosforečnan vápenatý	55,0
Dihydrofosforečnan vápenatý	40,0
Uhličitan vápenatý	5,0

Příklad 12

0,5 kg premixu popsaného v příkladu 10 se smísí se 100,0 kg základního suchého krmiva s následujícím složením:

komponenty	množství
Kukuřice	25,0 kg
Pšenice	34,0 kg
Extrahované sojové boby	18,0 kg

Mléčný prášek	9,9 kg
Rybí moučka	4,0 kg
Kvasnice /krmné kvality/	2,0 kg
Tukový prášek	3,4 kg
Premix minerálních látek podle příkladu 10	1,8 kg
Vápno /krmné kvality/	1,0 kg
Chlorid sodný /krmné kvality/	0,4 kg
Premix podle příkladu 11	0,5 kg
Celková hmotnost	100,0 kg

Obsah účinné látky ve výsledném suchém krmivu pro vepře je 0,0005 %hmot.

Příklad 13

400 kg předmletého mouky ze sojových bobů se naplní do mísiče, za míchání se přidá 3,1 kg oleje ze sojových bobů a směs se míchá dokud se sušina neobalí olejem. Potom se přidá 9,1 kg účinné látky podle příkladu 4 a směs se míchá dokud se nezíská homogenní směs. Nakonec se přidá 9,0 kg oleje ze sojových bobů a směs se znovu homogenizuje.

Příklad 14

0,5 kg účinné látky podle příkladu 3 se přidá ke 40 kg obilné mouky za míchání a současně se do směsi nastřikuje propylenglykol. Potom se přidá 1,4 kg hydrogenfosforečnanu vápenatého a směs se homogenizuje.

Příklad 15

10 kg vojtěškové drtě a 15 kg krmného koncentrátu ze zelených rostlin prostých vláken s vysokým obsahem proteinu se míchá 20 hodin, potom se do směsi začne nastřikovat 1 kg kukuřicového oleje stejnoměrnou rychlostí tak, aby nástřik pokračoval během přídavku následujících přísad:

2,5 kg účinné látky podle příkladu 1, 10 kg kukuřičného škrobu, 0,3 kg oxidu křemičitého, 0,6 kg kyseliny askorbové a 9 kg kukuřičného škrobu. Takto získaná směs se dále míchá 5 minut.

Příklad 16

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 13, s tím rozdílem, že místo oleje ze sojových bobů se jako zvlhčovací prostředek použije 1,4-butylenglykol.

Příklad 17

A/ 3,5 kg bramborového škrobu se smísí s 2,9 kg účinné látky podle příkladu 8. Směs se postřikuje 0,05 kg minerálního oleje, potom se přidá 0,2 kg kyseliny sorbové, 0,4 kg oxidu křemičitého a 0,1 kg propionátu vápenatého a směs se dále míchá 2 minuty.

B/ 4,2 kg rybí moučky se smísí s 22 kg žitných otrub, směs se postřikuje 0,6 kg minerálního oleje, potom se přidávají za míchání 4 kg směsi připravené podle bodu A, 10 kg kukuřičné mouky, 4 kg směsi připravené podle bodu A a 9 kg kukuřičné mouky. Nakonec se směs postřikuje 0,6 kg minerálního oleje.

Příklad 18

100 kg pšeničných otrub, 10 kg účinné látky podle příkladu 5, 2,5 kg unličitanu vápenatého, 0,15 kg α-tokoferolu a 0,4 kg propionátu vápenatého se homogenizuje se 4 kg propylenglykolu.

Příklad 19

10 kg mouky ze sojových bobů a 0,6 kg účinné látky podle příkladu 6 se homogenizuje s 2,5 kg 1,4-butylenglykolu.

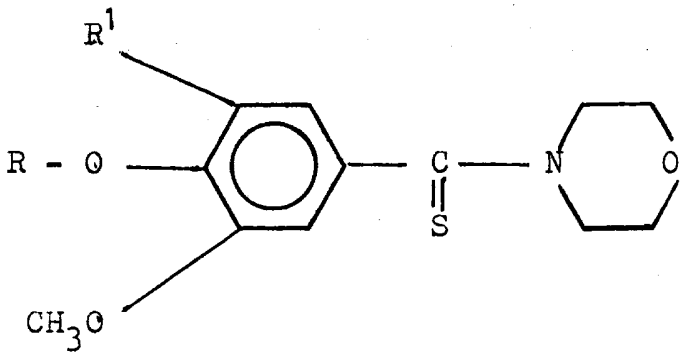
Příklad 20

50 kg mouky ze sojových bobů, 6 kg účinné látky podle příkladu 7, 0,5 kg oxidu křemičitého, 1,6 kg oleje ze sojových bobů a 0,2 kg propionátu vápenatého se homogenizuje.

3894-91g

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty amidu thiokyseliny obecného vzorce I



/I/

PŘÍL.
ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY
20. XII 91
060122

kde

R znamená vodík, alkyl s 1 až 18 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkinyl se 2 až 6 atomy uhlíku a

R^1 znamená vodík, halogen nebo methoxy,

s tou podmínkou, že

a/ alespoň jeden z R a R^1 má jiný význam než vodík;

b/ jestliže R znamená ethyl, má R^1 jiný význam než vodík a

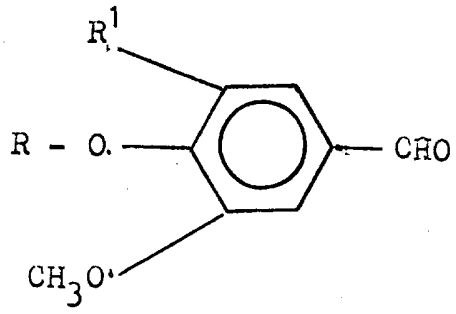
c/ jestliže R znamená methyl, má R^1 jiný význam než vodík nebo methoxy

a jejich kyselé adiční soli.

2. 4-/4´-Hexyloxy-3-methoxyfenyl/thioxomethylmorfolin.

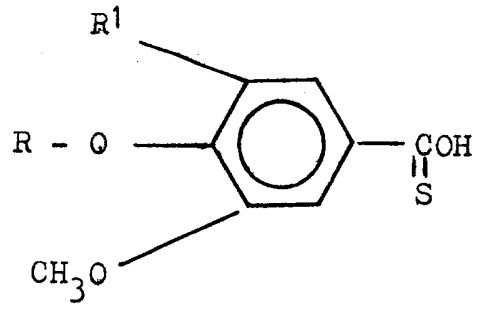
3. Způsob přípravy derivátů amidu thiokyseliny obecného vzorce I, kde R a R^1 mají výše uvedený význam, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechá reagovat

a/ aldehyd obecného vzorce II



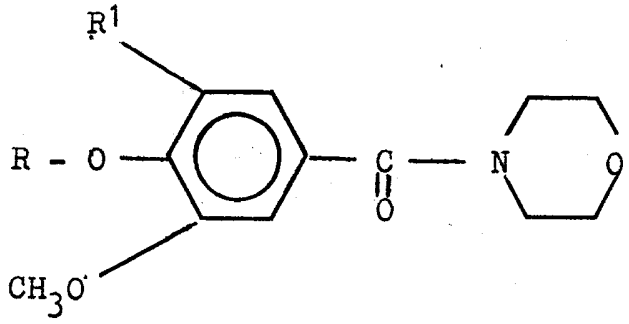
/II/

kde
R a R^1 mají výše uvedený význam, s morfolinem a sírou,
nebo
b/ karboxylová kyselina obecného vzorce III



/III/

kde
R a R^1 mají výše uvedený význam, nebo její reaktivní derivát,
s morfolinem nebo
c/ morfolid obecného vzorce IV



/IV/

kde
R a R^1 mají výše uvedený význam, s thionačním činidlem
a je-li třeba nechá se reagovat sloučenina obecného vzorce I, kde R znamená vodík, získaná některou variantou a/ až c/se sloučeninou vzorce R^2 - Hlg, kde Hlg znamená halogen a R^2 znamená alkyl s 1 až 18 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkinyl se 2 až 6 atomy uhlíku.

4. Způsob podle varianty a/ nároku 3, v y z n a č u j í c í

s e t í m, že se reakce provádí při teplotě mezi 40 a 160 °C, výhodně při asi 120 °C.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce provádí bez rozpouštědla, v tavenině.

6. Způsob podle varianty b/ nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako reaktivní derivát karboxylové kyseliny obecného vzorce III užívá halogenid kyseliny, anhydrid kyseliny, smíšený anhydrid nebo ester.

7. Způsob podle varianty c/ nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako thionační činidlo užívá sirník fosforečný.

8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce provádí při teplotě mezi 40 a 60 °C v inertním rozpouštědle.

9. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 4 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se alkylace sloučenin obecného vzorce I, kde R znamená vodík, provádí v přítomnosti bazického kondenzačního činidla, s výhodou uhličitanu draselného.

10. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 3 až 9 pro přípravu 4-/4´-hexyloxy-3-methoxyfenyl/-thioxomethylmorfolinu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užívá příslušná výchozí látka.

11. Směsi pro použití při chovu dobytka, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahují jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce I ve směsi s vhodnými inertními pevnými nebo kapalnými nosiči nebo ředidly.

12. Krmné přísady, premixy a suchá krmiva pro okamžité použití, zvyšující hmotnostní přírůstek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahují účinné množství sloučeniny obecného vzorce I ve směsi

s vhodnými inertními pevnými nebo kapalnými nosiči.

13. Směs podle nároku 11 nebo 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako nosič rostlinnou nebo živočišnou látku použitelnou ke krmení zvířat nebo sloužící jako krmivo, s výhodou pšenici, ječmen, otruby, kukuřici, sojové boby, oves, žito nebo vojtěšku ve formě zrní, krup nebo mouky, dále rybí moučku, masovou moučku, kostní moučku nebo jejich směs.

14. Směs podle kteréhokoliv z nároků 11 až 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje 4-/4'-hexyloxy-3-methoxyfenyl/thioxomethylmorfolin.

15. Způsob přípravy směsí podle kteréhokoliv z nároků 11 až 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se smísí sloučenina obecného vzorce I s vhodnými inertními nosiči nebo kapalnými ředidly.

16. Způsob zvýšení hmotnostního přírůstku a zužitkování krmiva u zvířat, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se zvířata krmí krmivem nebo krmnou přísadou podle kteréhokoliv z nároků 11 až 14.

17. Použití sloučenin obecného vzorce I ke zvýšení hmotnostního přírůstku a zlepšení využití krmiva domácími zvířaty.

3984-91 g

Anotace

Název vynálezu: Deriváty amidu thiokyseliny a suché krmné směsi, které je obsahují

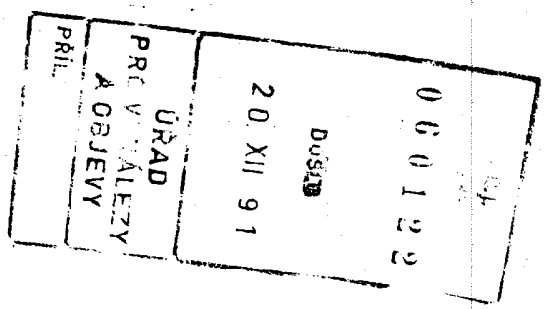
Vynález se týká nových derivátů amidu thiokyseliny, způsobů jejich přípravy, směsí, zvláště krmných přísad, premixů a krmiv pro okamžité použití, které je obsahují, dále způsobu zvýšení hmotnostního přírůstku a zlepšení zužitkování krmiva u domácích zvířat.

Nové deriváty amidu thiokyseliny obecného vzorce I, kde R znamená vodík, C_{1-18} alkyl, C_{2-6} alkenyl nebo C_{2-6} alkinyl a R^1 znamená vodík, halogen nebo methoxy, s tou podmínkou, že

a/ alespoň jeden z R a R^1 má jiný význam než vodík,

b/ jestliže R znamená ethyl, R^1 má jiný význam než vodík a

c/ jestliže R znamená methyl, R^1 má jiný význam než vodík nebo methoxy,

vykazují účinky zvyšující hmotnostní přírůstek a zlepšující zužitkování krmiva a mohou se užívat při chovu dobytka, zejména vepřů.

JUDr. Petr KALENSKÝ
advokát