



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

258130
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
A 23 K 1/16

(22) Přihlášeno 02 06 81

(21) (PV 5170-85)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 03 06 80
(1386/80) Maďarská lidová republika

(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

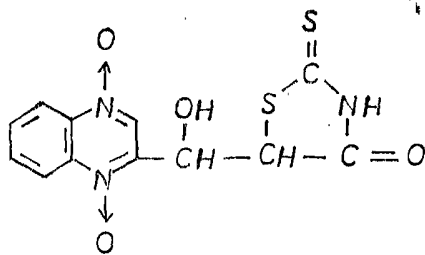
EGIS GYÓGYSZERGYÁR, BUDAPEŠŤ (MLR)

(54) Krmná přísada

1

2

Krmná přísada obsahuje jako účinnou složku RS-(2-chinoxaliny-1,4-dioxid)-(4'-oxo-2'-thion-5'-thiazolidiny)methanol vzorce I. Přísada obsahuje jako inertní nosičovou látku obilninu v požadované formě, olejnatou rostlinu, rostlinný koncentrát, moučku živočišného původu. Dále obsahuje minerální látku, která obsahuje křemík nebo vápník a/nebo hliník. Krmná přísada zvyšuje hmotnostní přírůstky u zvířat a zlepšuje využití krmiva.

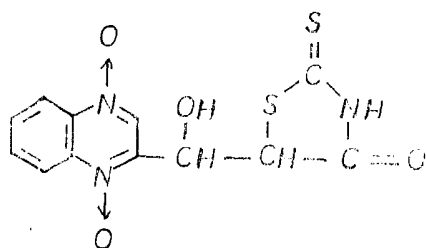


(I)

Uvedený vynález se týká krmných přísad, které obsahují jako nově připravenou látku RS(2-chinoxaliny-1,4-dioxid)-(4'-oxo-2'-thion-5'-thiazolidiny)methanol. Tyto krmné přísady zvyšují hmotnostní přírůstky u zvířat.

Podle dosavadního stavu techniky je známo, že některé sloučeniny chinaxalin-1,4-dioxidu zvyšují hmotnostní přírůstky u zvířat. V patentu Spojených států amerických č. 3 371 090 se uvádějí Schiffovy báze 2-formylchinaxalin-1,4-dioxidu. Další deriváty chinaxalin-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 č. 3 344 022 a v patentu DOS č. 2 354 252.

Krmná přísada podle vynálezu obsahuje jako účinnou složku RS-(2-chinoxaliny-1,4-dioxid)-(4'-oxo-2'-thion-5'-thiazolidiny)-methanol vzorce I



(I)

Přísada obsahuje jako inertní nosičovou látku obilninu v požadované formě, olejnatou rostlinu, rostlinný koncentrát, moučku živočišného původu. Dále obsahuje minerální látku, která obsahuje křemík nebo vápník a/nebo hliník.

Sloučenina vzorce I obsahuje asymetrický uhlíkový atom a může tedy existovat ve formě racemické směsi nebo enantiomerů. Uvedený vynález zahrnuje ve svém rozsahu jak racemickou směs, tak enantiomery sloučeniny vzorce I.

Sloučeniny vzorce I může tvořit adiční soli s kyselinami. Pro vytváření solí mohou být použity vhodné anorganické kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná atd., nebo organické kyseliny, jako je například kyselina mléčná, jablečná, maleinová, fumarová, vinná a podobně.

Nová sloučenina vzorce I, která je obsažena v krmivových prostředcích podle uvedeného vynálezu, má schopnost zvyšovat hmotnostní přírůstky u zvířat. Je jí proto možné použít v živočišné výrobě.

Příznivý účinek, týkající se zvyšování hmotnostních přírůstků, je dokumentován u nové sloučeniny vzorce I v následujícím testu. Jako testovaných zvířat se použilo vepřů. Pro každou dávku se použilo skupiny o šesti vepřích a každý experiment se šesti zvířaty byl opakován třikrát. Vepřům z testované skupiny byla podána potrava obsa-

hující 50 miligramů/kilogram sloučeniny vzorce I. Zvířatům každé testované skupiny byla podána stejná potrava a za stejných podmínek. Zvířata z kontrolní skupiny obdržela stejné krmivo, ale bez testované sloučeniny vzorce I. Získané výsledky lze shrnout takto: Průměrný denní hmotnostní přírůstek, vztaženo na kontrolní zvířata, byl 150,3 %. Hmotnost krmiva potřebného na hmotnostní přírůstek 1 kg, vztaženo na kontrolní zvířata, byl 72,0 %.

Ze shora uvedených hodnot je patrné, že hmotnostní přírůstky zvířat, kterým bylo podáváno krmivo, obsahující sloučeninu vzorce I, 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 podle vynálezu je to, že se sloučenina vyměšuje z organismu zvířat v podstatně kratším čase, než je tomu u derivátů chinaxalin-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 může být prakticky považována za netoxickou vůči domácím zvířatům.

Krmivové prostředky mohou být ve formách, které jsou běžně používány ve veterinární praxi, například ve formě tablet, dražé, tobolek 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.

Výroba krmivových prostředků, konkrétně krmivových přísad, spočívá v tom, že se mísí sloučenina vzorce I, nebo její biologicky přijatelné soli, s vhodnými poživatelnými pevnými nebo kapalnými nosiči nebo ředidly a aditivy, které se všeobecně používají při výrobě krmivových prostředků.

Jako nosičové látky nebo ředidla je možno použít jakékoliv látky rostlinného nebo živočišného původu, která je poživatelná a nebo která slouží jako krmivo. K tomuto účelu je možno použít nejvýhodněji pšeničné krupky, ječmen, žito, nemletou (tlučenou) mouku, rýžové otruby, pšeničné otruby, sójovou mouku, mouku z kukuřičných zárodků, kostní moučku, mouku z vojtěšky, sójové krupky, masovou moučku, rybí moučku nebo směsi těchto látek. Zvláště výhodným nosičovým materiálem je podle vynálezu odvlákněný rostlinný krmivový koncentrát s vysokým obsahem proteinů, například přípravek známý pod obchodním označením Vepex.

Jako přísady je možno například použít kyseliny křemičité, smáčecích činidel, anti-oxidantů, škrobu, fosforečnanu vápenatého,

uhličitanu vápenatého, kyseliny sorbové a podobně. Jako smáčecích činidel je možno například použít netoxických olejů, ve výhodném provedení sójového oleje, kukuričného oleje nebo minerálního oleje. Dále je možno pro tento účel použít různých alkylen-glykolů. Použitým škrobem může být pšeničný škrob, kukuričný škrob nebo bramborový škrob.

Obsah biologicky účinné složky v těchto mezích. Ve většině případů mohou koncentráty obsahovat přibližně od 5 do 80 % hmotnostních, výhodně přibližně od 10 do 80 % hmotnostních, zejména od 20 do 50 % hmotnostních biologicky účinné složky obecného vzorce I. Obsah účinné složky v hotovém krmivovém prostředku se může pohybovat přibližně od 1 do 400 ppm, s výhodou od přibližně 10 do přibližně 100 ppm. Přísady do krmiv a koncentráty mohou rovněž obsahovat běžné vitaminy, jako například vitamín A, B₁, B₂, B₃, B₆, B₁₂, E, K a stopové prvky, například mangan, železo, zinek, měď a jod.

Krmivové koncentráty podle vynálezu je možno použít pro živočišnou výrobu po rozředění. Naproti tomu krmivo je možno použít pro krmné účely v živočišné výrobě.

Podle uvedeného vynálezu je možno krmiva použít pro krmení různých užitkových zvířat, jako jsou například vepři, ovce, hovězí dobytek a drůbež, a zejména je vhodné pro použití u vepřů.

Nová sloučenina RS-(2-chinoxaliny-1,4-dioxid)-(4'-oxo-2'-thion-5'-thiazolidiny)-methanol vzorce I a jeho vhodné adiční soli s kyselinami se připraví:

a) reakcí 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu s 4-oxothiazolidin-2-thionem; nebo

b) oxidací RS-(2-chinoxaliny)-(4'-oxo-2'-thion-5'-thiazolidiny)methanolu; nebo

c) reakcí ethyl-RS-2-chlor-3-hydroxy-3-(2'-chinoxaliny-1',4'-dioxid)propionátu s dithiokarbamátem amonným; nebo

d) reakcí RS-(2-chinoxaliny-1,4-dioxid)-(4'-oxo-2'-imino-5'-thiazolidiny)methanolu se sirouhlíkem.

Získaná sloučenina vzorce I se potom popřípadě převede na biologicky přijatelné adiční soli s kyselinami. Příprava těchto solí může být provedena běžným způsobem, například se uvede sloučenina vzorce I do reakce s přibližně ekvimolárním množstvím odpovídající kyseliny ve vhodném rozpouštědle.

Získanou směs isomerů je možno známými způsoby rozdělit na jednotlivé enantiomery. Rozdělení je možno provést za použití běžných oddělovacích postupů.

Výchozí látky pro postup a) a b) jsou známé sloučeniny nebo mohou být připraveny známými postupy. Výchozí látka pro postup c) ethyl-RS-2-chlor-3-hydroxy-3-(2'-chinoxaliny-1',4'-dioxid)propionát může být připravena reakcí sloučeniny 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu s ethylchloracetátem.

Další podrobnosti uvedeného vynálezu jsou patrné z následujících příkladů provedení, které však neomezují rozsah vynálezu. Teploty tání uvedené v příkladech byly zjištěny v zařízení podle Kofflera.

Příklad 1

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

Podle tohoto příkladu provedení byla směs 19,0 gramů (0,1 molu) 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu, 13,3 gramu (0,1 molu) 4-oxo-thiazolidin-2-thionu, 200 mililitrů isopropanolu a 4 mililitrů 10% vodného roztoku hydroxidu sodného promíchávána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Takto získaná směs byla potom ochlazena a vzniklý produkt byl odfiltrován. Postupem podle tohoto příkladu provedení bylo získáno 30,7 gramu výsledné požadované sloučeniny, což odpovídá výtěžku 95 %. Teplota tání takto získaného produktu byla v rozmezí od 294 do 293 °C.

Příklad 2

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

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

Příklad 3

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

Podle tohoto příkladu provedení byla směs 15,6 gramu (což odpovídá 0,05 molu) RS-2-chlor-3-hydroxy-3-(2'-chinoxaliny-1',4'-dioxid)-ethylpropionátu, 5,5 gramu (0,05 molu) dithiokarbamátu amonného a 50 mililitrů vody promíchávána při teplotě místnosti po dobu 0,5 hodiny. Takto získaná reakční směs byla potom smíchávána s 50 mililitry 6 N kyseliny chlorovodíkové a výsledná směs byla krátce povařena. Takto vzniklá reakční směs byla ochlazena a produkt byl odfiltrován. Postupem podle tohoto pří-

kladu provedení bylo získáno 10,5 gramu výsledné požadované sloučeniny, což odpovídá výtěžnosti 65 %. Teplota tání výsledného produktu se pohybovala v rozmezí od 293 do 294 °C.

Příklad 4

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

Podle tohoto příkladu provedení bylo v uzavřené nádobě po dobu 2 hodin zahříváno při teplotě 160 °C 6,1 gramu (což odpovídá 0,02 molu) RS-(2-chinoxaliny-1,4-dioxid)-(4'-oxo-2'-thion-5'-thiazolidiny)-methanolu, 1,9 gramu (0,025 molu) sirouhlíku a 50 mililitrů ethanolu. Potom byla reakční směs ochlazena a získaný produkt byl odfiltrován. Postupem podle tohoto příkladu provedení bylo získáno 5,5 gramu výsledné požadované sloučeniny, což odpovídá výtěžku 85 %. Teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 293 do 294 °C.

Příklad 5

Podle tohoto příkladu provedení byla připravena směs pro vepře, přičemž tato směs měla následující složení:

Složky	Množství
vitamin A	3 000 000 m. j. (mezinárodních jednotek)
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
biologicky aktivní složka podle příkladu 1	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 směs vitaminů a stopových prvků byla smíchána se základním krmivem v koncentraci 0,5 kg na 100 kilogramů.

Příklad 6

Podle tohoto příkladu provedení byla připravena směs jako přídavek do krmiva pro selata, přičemž tato směs měla následující složení:

Složky	Množství
vitamin A	1 200 000 m. j.
vitamin D ₃	300 000 m. j.
vitamin E	2 000 m. j.
vitamin B ₂	600 mg
vitamin B ₃	2 000 mg
vitamin B ₁₂	5 mg
niacin	3 000 mg
cholinchlorid	40 000 mg
biologicky aktivní složka podle příkladu 1	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 směs vitaminů a stopových prvků byla smíchána se základním krmivem v koncentraci 0,5 kilogramu na 100 kilogramů.

Příklad 7

Podle tohoto příkladu provedení bylo 0,5 kilogramu směsi, která byla připravena podle příkladu 5, smícháno se 100,0 kilogramy základního krmiva, které mělo následující složení:

Složka	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
směs minerálních látek*	1,0
vápní (krmná kvalita)	1,0
chlorid sodný	0,5
biolizin	0,1
směs podle příkladu 5	0,5
celková hmotnost	100,0 kg

Obsah biologicky aktivní složky ve výsledném krmivu pro vepře byl podle tohoto příkladu 50 ppm.

*Složení směsi minerálních látek bylo následující:

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

Příklad 8

Podle tohoto příkladu bylo 0,5 kilogramu směsi, která byla připravena podle příkladu 6, smícháno se základním krmivem, které mělo následující složení:

Složka	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
směs minerálních látek podle příkladu 7	1,8
vápno (krmná kvalita)	1,0
chlorid sodný (krmná kvalita)	0,4
směs podle příkladu 6	0,5
celková hmotnost	100,0 kg

Obsah biologicky aktivní složky ve výsledném krmivu pro vepře byl v tomto případě 50 ppm.

Příklad 9

Podle tohoto příkladu bylo 40 kilogramů rozemleté sójové moučky nasypáno do míxeru, 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 biologicky účinné složky, která byla připravena postupem podle příkladu 1. Tato směs byla potom promíchávána tak dlouho, až vznikla homogenní látka. Nakonec bylo přidáno 9,0 kilogramů sójového oleje a směs byla opět homogenzována.

Příklad 10

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

Příklad 11

V tomto příkladu bylo postupováno stejným způsobem jako v příkladu 9 s tím rozdílem, že místo sójového oleje se jako smáčecího činidla v tomto případě použilo butylenglykolu.

Příklad 12

Podle tohoto příkladu provedení bylo 50 kilogramů sójové moučky, 6 kilogramů biologicky aktivní látky, která byla připravena postupem podle příkladu 1, dále 0,5 kilogramu oxidu křemičitého a 0,2 kilogramu propionanu vápenatého zhomogenizováno s 1,6 kilogramu sójového oleje.

Příklad 13

Podle tohoto příkladu provedení byla smícháním následujících složek připravena předsměs pro výkrm prasat, přičemž tato předsměs měla následující složení:

Složky	Množství
Sloučenina podle příkladu 1	5 gramů
dvakrát rozemleté otruby	1 000 gramů

Tato předsměs byla potom přimíchána k základnímu krmivu v koncentraci 0,5 kilogramu na 100 kilogramů.

Příklad 14

Podle tohoto příkladu provedení byla smícháním následujících složek připravena předsměs pro výkrm prasat, přičemž tato předsměs měla následující složení:

Složky	Množství
Sloučenina podle příkladu 1	5 gramů
dvakrát rozemleté otruby	1 000 gramů

k základnímu krmivu v koncentraci 0,5 kilogramu na 100 kilogramů.

Příklad 15

Podle tohoto příkladu provedení bylo 0,5 kilogramu předsměsi, která byla připravena podle příkladu 13, přimícháno ke 100 kilogramům základního krmiva, které mělo následující složení, přičemž tímto způsobem byla získána krmná směs pro výkrm prasat.

Složky	Množství
kukuřice	37,6 kg
ječmen	25,4 kg
pšenice	6,0 kg
oves	5,0 kg
sója	13,0 kg
rybí moučka	6,0 kg
otruby	6,0 kg
vápno (krmná jakost)	1,0 kg
celková hmotnost	100,0 kg

Obsah aktivní látky v předsměsi, připravené shora uvedeným způsobem, která byla použita pro výkrm prasat, byl 50 ppm.

Příklad 16

Podle tohoto příkladu provedení bylo připraveno krmivo pro prasata, přičemž toto krmivo bylo připraveno smícháním 0,5 kilogramu předsměsi připravené podle příkladu 14, a 100 kilogramů základního krmiva následujícího složení:

Složky	Množství
kukuřice	33,0 kg
pšenice	33,0 kg
extrahované sójové boby	18,0 kg
mléčný prášek	10,0 kg
rybí moučka	4,0 kg
vápno (krmná kvalita)	2,0 kg
celková hmotnost	100,0 kg

Obsah aktivní látky ve výše uvedené předsměsi byl 50 ppm.

Příklad 17

Podle tohoto příkladu provedení bylo 400

kilogramů předem rozemleté sójové mouky vloženo do odpovídajícího míchacího zařízení, přičemž při promíchávání bylo přidáno 9,1 kilogramu sloučeniny, připravené postupem podle příkladu 1 a promíchávání bylo prováděno až do zhomogenizování směsi.

Příklad 18

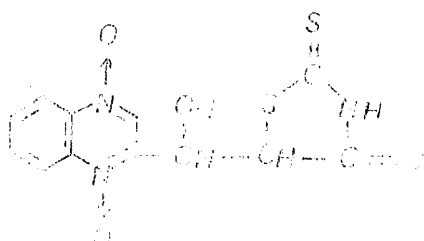
Podle tohoto příkladu provedení bylo ke 100 kilogramům kukuřičné mouky přidáno za míchání 0,5 kilogramu sloučeniny připravené postupem podle příkladu 1, přičemž potom byl k této směsi přidán 1 kilogram hydrogenfosforečnanu vápenatého a potom bylo provedeno zhomogenizování této směsi.

Příklad 19

Podle tohoto příkladu provedení bylo smícháno a zhomogenizováno 50 kilogramů sójové mouky, 6 kilogramů sloučeniny připravené podle příkladu 1 a 0,5 kilogramu oxidu křemičitého (ve formě kyseliny křemičité).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Krmná přísada ke zvyšování hmotnostních přírůstků u zvířat na bázi derivátů methylchinoxalin-1,4-dioxidu, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje RS-(2-chinoxaliny-1,4-dioxid)-(4'-oxo-2'-thion-5'-thiazolidinyl)methanol vzorce I



a jako inertní nosičovou látku obsahuje obilninu v požadované formě, olejnatou rostlinu, rostlinný koncentrát, moučku živočišného původu, a rovněž minerální látku obsahující křemík nebo vápník a/nebo hliník.

2. Krmná přísada podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje jako předsměs 5 až 80 % hmotnostních sloučeniny vzorce I.

3. Krmná přísada podle bodů 1 až 2, vy-

značující se tím, že obsahuje jako obilninu v požadované formě mouku, šrot nebo otruby z kukuřice, ječmene, pšenice nebo ovsa.

4. Krmná přísada podle bodů 1 až 2, vyznačující se tím, že obsahuje jako olejnatou rostlinu sójovou mouku nebo mouku slunečnice olejnaté.

5. Krmná přísada podle bodů 1 až 2, vyznačující se tím, že obsahuje jako rostlinný koncentrát odvlákněný rostlinný produkt s vysokým obsahem proteinů.

6. Krmná přísada podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje jako mouku živočišného původu masovou moučku, rybí moučku nebo kostní moučku.

7. Krmná přísada podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje jako minerální látku křemičitanovou sloučeninu nebo kyselinu křemičitou nebo písek.

8. Krmná přísada podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje jako minerální látku sloučeninu vápníku, fosforečnan vápenatý nebo uhličitý vápenatý.

9. Krmná přísada podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje jako minerální látku sloučeninu hliníku, hlinku nebo kaolin.