

258108

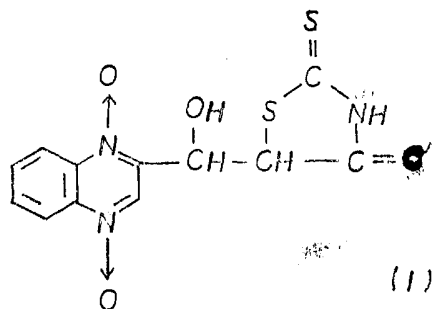
Vynález se týká způsobu přípravy nového derivátu methylchinoxalin-1,4-dioxidu, jmenovitě RS-(2-chinoxaliny-1,4-dioxid)-(4'-oxo-2'-thion-5'-thiazolidinyl)methanolu. Sloučenina se používá jako přísada do krmiv nebo do krmivových koncentrátů pro zvířata.

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 uvádějí 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 číslo 1 670 935, v patentu Spojených států amerických č. 3 344 022 a v patentu DOS číslo 2 354 252.

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



Podstata způsobu přípravy sloučeniny vzorce I podle vynálezu spočívá v tom, že se nechá reagovat 2-formylchinoxalin-1,4-dioxid s 4-oxo-thiazolidin-2-thionem. Reakce se výhodně provádí v přítomnosti bazického katalyzátoru, například piperidinu nebo hydroxidu alkalického kovu, při teplotě od 0 °C do 100 °C.

Reakce se provádí v inertním rozpouštědle, výhodně v přítomnosti zásadité látky jako katalyzátoru. Přebytek jedné z reakčních složek může též sloužit jako rozpouštědlo.

Jako inertní rozpouštědlo mohou být použity například:

voda,
dimethylformamid,

nižší alkanoly jako například:

methanol,
ethanol,
isopropanol,
n-butanol,
sekundární butanol,
n-hexanol,

dále chlorované uhlovodíky jako například:

methylenchlorid,
ethylenchlorid,
chloroform,
tetrachlormethan apod.,

dále zásadité nebo neutrální heteroaromatické sloučeniny jako například:

pyridin,
chinolin,
benzén,
toluen,
xylén,

dále alifatické uhlovodíky například:

hexan,

dále alifatické nitro sloučeniny například:

nitromethan,
nitroethan,
nitropropan,

dále estery alifatických karboxysloučenin například:

octan ethylnatý,

dále sekundární a terciární aminy, které jsou kapalné při teplotách v rozmezí od 50 do 80 °C, jako například:

piperidin,
diethanolamin,
triethanolamin,
N-methyl-ethanolamin,
N,N-dimethylethanolamin,
N-methyldiethanolamin,
triisopropylamin,
N,N-dibutylethanolamin apod.

a jejich směsi. Volba vhodného rozpouštědla pro daný konkrétní případ se provede podle zkušeností v tomto oboru.

Za účelem zvýšení reakční rychlosti je výhodné přidat do reakční směsi zásaditý katalyzátor. K tomuto účelu je možno s výhodou použít solí silných zásad se slabými kyselinami jako je například:

octan sodný,

amoniaku, primárních, sekundárních nebo terciárních aminů například:

n-butylamin,
diethylamin,
allylamin,
triethylamin,
benzylamin,
ethanolamin,
ethylendiamin,
2-aminoheptan,

1-amino-2-propanol,
piperidin,
2-amino-2-ethyl-1,3-propandiol apod.

Pro tento účel mohou být rovněž použity sloučeniny, které obsahují nejméně jednu primární aminovou skupinu a sekundární aminovou skupinu, a které mají hodnotu pK_b v rozmezí od 3 do 5.

Jako katalyzátory mohou být dále rovněž použity fluoridy alkalických kovů, fluorid zinečnatý, polymerní zásadité iontoměničové pryskyřice aminového typu (jako například slabě zásadité polystyren-polyaminy, polystyrenové pryskyřice obsahující diethylaminové skupiny a podobně), nebo hydroxidy alkalických kovů.

Molární poměr výchozích látek se pohybuje v rozmezí od přibližně 1:1 do přibližně 1:1,5. Ve výhodném provedení se použije obě reakční složky v přibližně ekvimolárním poměru.

Množství použitého katalyzátoru nemá rozhodující význam, přičemž se toto množství může pohybovat v širokém rozmezí. Katalyzátor může být použit v rozmezí od 0,1 do 100 %, ve výhodném provedení v rozmezí od přibližně 0,5 do přibližně 30 %, vztaženo na hmotnost výchozího 2-formyl-chinoxalin-1,4-dioxidu.

Reakce může být provedena při teplotě pohybující se v rozmezí přibližně od 0 do 100 °C, ve výhodném provedení v rozmezí od 20 do 80 °C. Reakční doba závisí na reakční teplotě a může kolísat mezi 30 minutami až 8 hodinami. Reakci je rovněž možno provést za přetlaku, ve výhodném provedení se však tato reakce provádí za atmosférického tlaku.

Výchozí látky 2-formyl-chinoxalin-1,4-dioxid a 4-oxo-thiazolidin-2-thion jsou známé sloučeniny, které mohou být připraveny známými postupy.

Nová sloučenina vzorce I může být použita v živočišné výrobě díky tomu, že zvyšuje hmotnostní přírůstky a díky svým antibakteriálním účinkům.

Nová sloučenina, připravená postupem podle uvedeného vynálezu, může být použita buďto lokálně, nebo systematicky pro profylaxi nebo léčení různých bakteriálních infekcí. Uvedená 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 $\mu\text{g/ml}$.

Příznivý účinek, týkající se zvyšování

hmotnostních přírůstků je dokumentován u nové sloučeniny vzorce I, připravené postupem podle uvedeného vynálezu, 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 obsahující 50 mg/kg 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 150,2 procent; 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 připravené postupem podle vynálezu je to, že se 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 může být prakticky považována za netoxickou vůči domácím zvířatům.

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

Tyto směsi mohou být ve formách, které jsou běžně používané 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 přisady do krmiva, krmivové koncentráty a krmiva, která obsahují jako aktivní složku účinné množství sloučeniny vzorce I, ve směsi s vhodnými, požitelnými a běžně používanými pevnými nebo kapalnými nosičovými látkami nebo ředidly nebo přísadami.

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, vojtěšku, 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, antioxidantů, škrobu, fosforečnanu draselného, uhličitanu vápenatého, kyseliny sorbové a podobně. Jako smáčecích činidel je možno například použít netoxických olejů, ve výhodném 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.

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

Obsah účinné složky v těchto prostředcích se může pohybovat v širokých mezích. Přísady do krmiv a koncentráty mohou obsahovat přibližně od 5 do 80 % hmot., výhodně přibližně od 10 do 50 % hmot. 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.

Přísady do krmiv a koncentráty se smísí se 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 vepři, ovce, hovězí dobytek a drůbež, zejména jsou vhodná pro použití u vepřů.

Další podrobnosti postupu podle uvedeného vynálezu a možnosti využití sloučeniny takto připravené budou ilustrovány v následujících příkladech, které však nijak neomezují rozsah uvedeného vynálezu. Teplota tání byla stanovena v zařízení dle 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 g (což odpovídá 0,1 molu) 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu, 13,3 g (0,1 molu) 4-oxo-thiazolidin-2-thionu, 200 ml isopropa-

nolu a 4 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného promíchávána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Takto získaná směs byla potom ochlazena a oddělený produkt byl zfiltrován. Touto reakcí bylo získáno 30,7 g (výtěžek 95 %) výsledné sloučeniny. Teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 294 do 293 °C.

V následujících příkladech je ukázáno několik možností využití sloučeniny připravené postupem podle uvedeného 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 vepře, přičemž tato předsměs má 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
účinná 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
jód	100 mg
dvakrát rozemleté otruby	1 000 g

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

Příklad 3

Podle tohoto příkladu byla připravena předsměs jako přídavek do krmiva pro selata, přičemž tato předsměs 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
účinná 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
jód	100 mg
dvakrát rozemleté otruby	1 000 g

Tato předsměs vitaminů 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 kg 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

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

Vysvětlivky:

* 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 kg předsměsi, která byla připravena postupem 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

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

Příklad 6

Podle tohoto příkladu bylo 400 kg rozemleté sójové moučky nasypáno do mixéru, za stálého míchání bylo přidáno 3,1 kg 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 příkladu 1. Tato směs byla potom promíchávána tak dlouho, až vznikla homogenní látka. Nakonec bylo přidáno 9,0 kg sójového oleje a směs byla opět homogenizována.

Příklad 7

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

Příklad 8

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 9

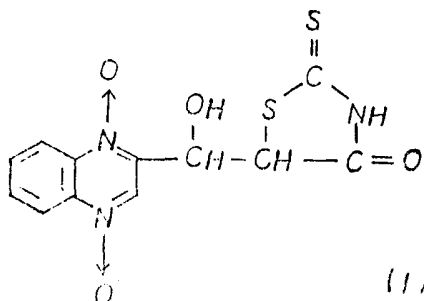
Podle tohoto příkladu provedení bylo 50 kilogramů sójové moučky, 6 kg účinné látky

připravené postupem podle příkladu 1, 0,5 kilogramu oxidu křemičitého a 0,2 kg pro-

pionanu vápenatého zhomogenizováno s 1,6 kilogramu sójového oleje.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



vyznačující se tím, že se nechá reagovat 2-formyl-chinoxalin-1,4-dioxid s 4-oxo-thiazolidin-2-thionem.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti bazického katalyzátoru.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako katalyzátor použije piperidin nebo hydroxid alkalického kovu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě v rozmezí od 0 °C do 100 °C.