

269517

PATENTE DE INVENCION

Ref. CIBA Case SU 268/1-3/V.

269517

Memoria Descriptiva

sobre:

- 2 AGO. 1937



" Procedimiento para la obtención de nuevos
" alimentos para los animales y su empleo "

Solicitante:

CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza,

La presente invención se refiere a alimentos para los animales y aditivos para los alimentos de los animales, que causan efectos tranquilizadores resp. un mejor aprovechamiento del alimento, que contiene los nuevos ésteres del ácido 17 α -R-18 α -hidroxi-3-epi-

5.

260517

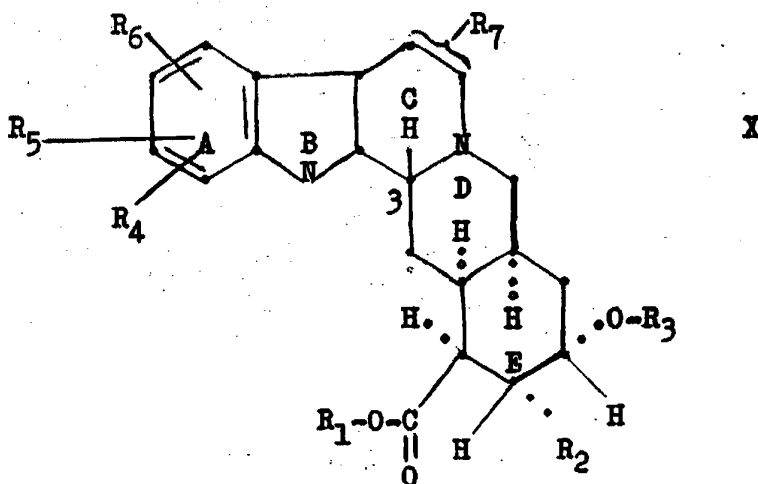


alloyohimban-16 β -carbónicos, eterizados en la posición 18 con alcoholes de caracter alifático, donde R está por hidrógeno, alcoxi bajo o ciano, sus N-óxidos o sales de los mismos, así como el empleo de estos alimentos o aditivos para los alimentos de los animales resp. un procedimiento para la cría resp. tranquilización de los animales con ayuda de estos medios.

5.

Los mencionados alimentos ó aditivos para los alimentos contienen preferentemente compuestos de la fórmula X

10.



sus N-óxidos o las sales de estos compuestos, donde R₁ y R₃ significan restos de hidrocarburo sin sustituir o sustituidos, de caracter alifático, R₂ está por hidrógeno, alcoxi bajo o ciano, R₄ hasta R₆ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un resto hidrocarburo alifático, un grupo hidroxílico eterizado o esterizado, un grupo mercapto eterizado, un grupo nitro, amino y/o un grupo halógeno-alquilo bajo, pudiendo dos de los restos R₄ hasta R₆, en posiciones adyacentes, significar juntos también un alqui-

15.

20.



2691

leno bajo-dioxi, y R_7 en una de las posiciones 5 ó 6 representar hidrógeno o un resto de alquilo bajo.

- Como ejemplos para el resto alcohólico del grupo estérico en la posición 16, especialmente para el resto R_1 en la fórmula I sean mencionados los siguientes grupos: alquilo con 1-10, preferiblemente con 1-4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-ó i-propilo, -butilo o -pentilo, butilo sec., n-hexilo ó n-heptilo, fenil-alquilo con 1-4 átomos de carbono de cadena, tal como bencilo, 1- ó 2-fenilo-etilo, pudiendo los restos fenílicos estar sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, por alquilo bajo, tal como metilo o etilo, alcoxi bajo, tal como metoxi o etoxi, alqueniloxi bajo, tal como aliloxi, halógeno, tal como fluoro, cloro o bromo, alcoxi baj-carboniloxi, tal como metoxi- ó etoxi-carboniloxi, halógeno-alquilo bajo, tal como trifluorometilo, nitro o amino, por ejemplo di-alquilo bajo-amino, tal como dimetilamino. Además, el resto alcohólico de arriba del grupo estérico significa también hidroxil-alquilo bajo eterizado, preferentemente alcoxi-alquilo bajo, donde el resto alcoxi contiene 1-4 átomos de carbono, y significa, por ejemplo, metoxi, etoxi, n- ó i-propoxi ó n-butoxi, amino terc.-alquilo bajo, donde el grupo amínico terc., preferentemente al amino dialquílico con 2-8 átomos de carbono, tal como el amino dimetilico, metilo-etiloamino, amino dietílico, di-n- ó -i-propílico o amino alquilénico, preferentemente con 4-6 átomos de carbono de anillo, donde el resto alquilénico puede estar interrumpido también por áto-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



mos hetero, tal como oxígeno, azufre o nitrógeno.

Grupos amínicos cíclicos de la clase ultimamente mencionada son por ejemplo pirrolidino, piperidino, hexametileno-amino, oxaalquilenoamino, tal como morfo-

5. lino, tialquileno-amino, tal como tiamorfolino, azaalquilenoamino, preferentemente 4-alquilo-bajo-piperacino, tal como 4-metilo- ó 4-etilo-piperacino.

El resto alquílico bajo, que lleva los arriba mencionados grupos hidroxílicos o amínicos sustitui-

10. dos, contiene por lo menos 2, preferentemente 2 - 3 átomos de carbono y separa estos grupos del átomo éster - oxígeno por lo menos por 2 átomos de carbono, significa, por lo tanto, por ejemplo 1,2-etileno, 1,2-, 2,3- ó 1,3-propileno ó 1,4-butileno.

15. Si el sustituyente R mencionado al principio, resp. el resto R en la fórmula I está por alcoxi ² bajo entonces bajo esto se ha de entender uno con preferencia 1-4 átomos de carbono.

Para el resto ligado al átomo de oxígeno

20. en la posición 18, especialmente el resto R en la fórmula I, sean mencionados por ejemplo los ³ siguientes restos de hidrocarburo de carácter alifático:

alquilo con 1- 10, preferentemente con 1- 7 átomos de carbono, por ejemplo, el arriba indicado, además,

25. alqueno bajo, preferentemente aquél con 3 - 5 átomos de carbono, tal como alilo, 2-metililo, buten-(2)-ilo, 3-metilo-buten-(2)-ilo, penten-(2)-ilo, alquinilo bajo, tal como propargilo, cicloalquilo con 3 - 8 átomos de carbono de anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo-
- 30.

2695172



- heptilo, ó ciclooctilo, cicloalquenilo, preferentemen-
te aquél con 5 - 8 átomos de carbono de anillo, tal
como ciclopenten-(3)-ilo, ó ciclohexen-(2)-ilo, ciclo-
alquilo-alquilo bajo con 3 - 8 átomos de carbono de
5. anillo y 1 - 4 átomos de cadena, tal como ciclopropi-
lo-metilo, 2-ciclopentilo-etilo, ciclobutilo-metilo,
1- ó 2-ciclopentilo-etilo, 3-ciclopentilo-propilo, ci-
clohexilo-metilo ó 2-ciclohexilo-etilo, cicloalquilo-
alquenil- ó cicloalquenil-alquilo, donde el resto al-
quénflico contiene preferentemente 3 - 5 átomos de
10. carbono y los demás restos tienen el significado arri-
ba indicado, por ejemplo 3-ciclopropiloallilo, 3-ci-
clopentilo-allilo, 2-ciclopenten-(1)-ilo-etilo, ciclo-
hexen-(2)-ilo-metilo o ciclohexen-(3)-ilo-metilo, ade-
más los restos hidrocarburo aralifáticos, por ejemplo,
15. además del arriba mencionado fenilo-alquilo bajo, tam-
bién el difenil-metilo, erilo-alquenilo bajo, especial-
mente el fenilo-alquenilo bajo, tal como fenil-allilo,
o los restos alifáticos sustituidos por heterociclos,
20. preferentemente por grupos de alquilo bajo sustituidos
por restos monociclo-heterocíclicos, siendo menciona-
dos como restos heterocíclicos por ejemplo piridilo,
tal como piridilo-(2) o piridilo-(4), tienilo, tal co-
mo tienilo-(2) o tetrahidrofurilo, tal como tetrahi-
drofurilo-(2).
- 25.

Como sustituyentes de estos restos son de
mencionar por ejemplo, los arriba mencionados para los
restos aromaticos, mientras que los restos de hidro-
carburo alifático pueden estar sustituidos por ejem-
plo, por grupos hidroxílicos libres, eterizados, o es

30.

269517



- terizados, grupos oxo, grupos mercapto libres o eterizados o grupos amínicos sin sustituir o sustituidos y los restos ciclo-alifáticos también por grupos alquílicos, bajo la condición de que los mencionados grupos
5. de hidroxilo, mercapto o amino libres o sustituidos estén separados del átomo 18-0 por lo menos por 2 átomos de carbono y los grupos carbonílicos por lo menos por un átomo de carbono.
- Ejemplos para tales sustituyentes 18-0 que
10. contienen los grupos arriba mencionados son, además de los antes mencionados, los siguientes:
- 2-hidroxi-etilo, 2- ó 3-hidroxi-propilo, 4-hidroxi-butilo ó 5-hidroxi-pentilo, alqueniloxi bajo-alquilo bajo, tal como veniloxi- ó alliloxi-alquilo bajo, cicloalcoxi- ó cicloalquilo-alcoxi bajo-alquilo bajo con 3 - 8 átomos de carbono de anillo, tal como ciclopentoxi- ó ciclohexoxi-alquilo bajo, ciclopentilmetoxi- ó 2-ciclohexil-etoxi-alquilo bajo, cicloalqueniloxi-alquilo bajo con 5 - 8 átomos de carbono de anillo, tal como ciclohexen-(3)-il-oxi-alquilo bajo, ω -alcoxi bajo-polialquilenoxi-alquilo bajo, tal como metoxi- ó etoxi-etoxi-alquilo bajo ó ω -metoxi-di-, -tetra-, -nona- ó -decastilenoxi-alquilo bajo, halógeno-, tal como fluoro-alquilo bajo, alcoxi bajo-carboniloxi-alquilo bajo, alcanoiloxi bajo-, tal como acetoxi- ó propioniloxi-alquilo bajo, alquilo bajo sustituidos por restos de ácidos aromáticos o aralifáticos, tal como benzoiloxi-, fenilacetoxi-, fenilo-propioniloxi- ó cinamoiloxi-alquilo bajo, pudiendo estos restos arílicos estar también sustituidos por los grupos arriba
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

269517



- indicados para los restos arílicos. Además, alcanoiil bajo, tal como acetilo- ó propionilo-alquilo bajo, carbo-alxi bajo-, tal como carbometoxi- ó carboetoxi-alquilo bajo, o alquilo bajo- mercapto-, tal como metilomercapto- ó etilomercapto-alquilo bajo.
5. Los restos R_4 hasta R_6 son, por ejemplo, los siguientes: restos de hidrocarburos bajos alifáticos, especialmente alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, hidroxil eterizado, por ejemplo, alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, alquinoxil bajo, cicloalcoxi o cicloalquilo-alcoxi bajo con 3 - 8 preferentemente 5 - 6 átomos de carbono de anillo, ariloxi, tal/ pentoxi, aralcoxi, tal como fenil-alcoxi bajo, hidroxilo esterizado, por ejemplo, halógeno, alcoxi bajo-carboniloxi o alcanoiiloxi bajo, mercapto eterizado, preferentemente aquél con 1 - 4 átomos de carbono, nitro, amino, preferentemente amino terc., por ejemplo di-alquilo bajo-amino, o halógeno-alquilo bajo. Ejemplos para tales sustituyentes ya se han indicado más arriba, Dos
10. sustituyentes, adyacentes, por ejemplo dos de los restos R_4 hasta R_6 pueden juntos estar también, por ejemplo, por alquilendioxil bajo, tal como metilendioxil o 1,1-etilendioxil. Preferentemente están sin embargo, los sustituyentes R_5 y R_6 por hidrógeno y R_4 especialmente en la posición 11, por hidrógeno o alcoxi
15. bajo. Como sustituyentes en las posiciones de la molécula no mencionadas expresamente, especialmente en aquellas del anillo C, sean mencionados, por ejemplo, los restos alifáticos de hidrocarburo, especialmente
20. alquilo bajo, preferentemente aquél con 1 - 4 átomos
- 25.
- 30.



de carbono, ante todo metilo, pero también etilo, n-
ó 1-propilo. El resto R₇ en la fórmula I está prefe-
rentemente por hidrógeno. Pero también puede signi-
ficar alquilo bajo, especialmente metilo o etilo.

5. Debido al hecho de que en la composición de los nuevos compuestos toman parte varios átomos de carbono asimétricos, estos se pueden presentar como mezclas de racematos, racematos puros o antípodas ópticos. Preferentemente pertenecen a la serie de giro a izquierdas.
10. Como sales de los compuestos mencionados al principio sean indicadas por ejemplo las sales de adición de ácido básicas, neutras, ácidas o mixtas, de aplicación terapéutica, que en caso dado se pueden presentar como hemi-, mono-, sesqui- ó polihidratos. Los ácidos adecuados para la formación de sales son por ejemplo los ácidos minerales, tal como el ácido clorhídrico, ácido bromohidrogénico, ácidos sulfúricos o ácidos fosfóricos, ácido nítrico o perclórico, o los ácidos carbónicos o sulfónicos alifáticos, alicólicos, aromáticos o heterocíclicos, tal como el ácido fórmico, acético, propiónico, oxálico, succínico, glicólico, láctico, málico, tártrico, cítrico, ascorbínico, maleínico, hidroximaleínico, dihidroximaleínico, o pirrogálico; el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico o p-aminosalicílico; el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilenoetanosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico; metionina, triptofano, lisina o argi-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



nina.

Es conocido que los animales domésticos están expuestos a un gran número de factores de ambiente que, en algunos casos, pueden originar un indeseado retardo en el crecimiento así como también un aumento considerable en la toma de alimentos.

5.

En los últimos tiempos se pudo demostrar que los antibióticos, quimioterapéuticos, medios activadores de la hormona o alcaloides diéster de Rauwolfia influyen favorablemente en la cría de animales domésticos resp. aumentan el grado de aprovechamiento de los alimentos.

10.

Además, es conocido el empleo de los alcaloides diéster de rauwolfia tal como reserpina, para tranquilizar a los animales, pues el trato con los animales domésticos, especialmente las aves, por ejemplo durante su transporte, al vacunarlas, cortar el pico o matarlas, es uno de los problemas principales del criador de animales y frecuentemente está ligado a daños es decir, a pérdidas económicas.

15.

20.

La ventaja de los alcaloides del diéster de rauwolfia sobre otros medios naturales resp. sintéticos de actividad tranquilizadora o fomentadora de la cría, consiste especialmente en la reducida dosificación, de manera que la carne de los animales, así tratados, prácticamente no contiene huellas alguna de los mencionados compuestos y por lo tanto, nos se presenta ninguna reducción de la calidad. A estas ventajas se oponen sin embargo también ciertas desventajas. Así tenemos por ejemplo que el efecto

25.

30.



517

- tranquilizador solo se presenta después de varias horas y abarca un periodo de tiempo largo frecuentemente de días de duración. Si, por ejemplo, el medio de alimento que contiene los mencionados alcaloides se
5. dá para facilitar la cogida de los animales, entonces esto solo se puede empezar 4- 6 horas después de haber dado este alimento. Por otra parte, la larga duración puede conducir en algunos casos a efectos acumulantes, lo que se refleja desfavorablemente en especial en el crecimiento de los animales. Una tranquilización demasiado fuerte de los animales actúa contra la toma normal de alimentos. Además, los alcaloides del diéster de Rauwolfia son prácticamente insolubles en agua, por lo que no son adecuados para ser
10. administrados con el agua de beber. Esta clase de aplicación es, sin embargo, debido a la fácil posibilidad de dosificación, la igualada repartición entre todos los animales de una manada y la buena posibilidad de control, especialmente de desear. Así se
15. podría, por ejemplo, retirando el agua de beber durante un periodo determinado y ulterior entrega de una solución acuosa del medio tranquilizador, lograr con facilidad un efecto igualado en todo los miembros del grupo resp. de la manada.
- 20.
25. Se ha descubierto ahora que los nuevos compuestos mencionados al principio poseen asimismo la elevada actividad farmacológica de los alcaloides del diester de rauwolfia, tal como reserpina. Contrario a esta última, con su efecto farmacológico de lenta
30. iniciación y frecuentemente indeseada larga duración

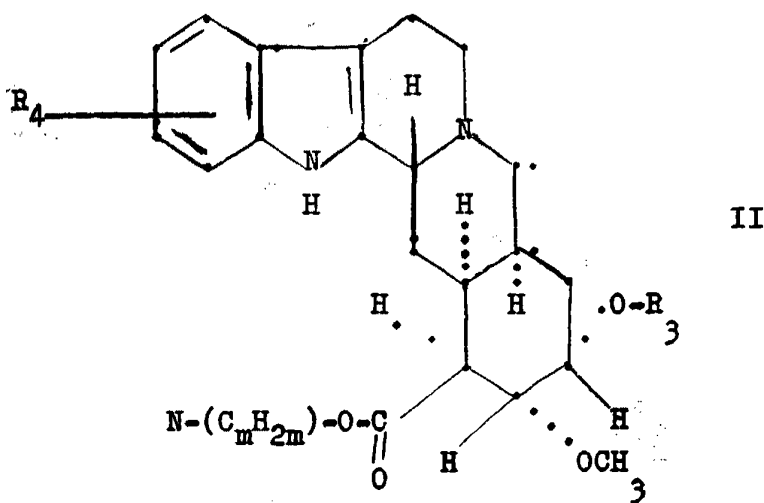


517

los nuevos compuestos desarrollan su efecto considerablemente antes y además durante un periodo de tiempo bien definido. Su duración no abarca por lo general más de 24 horas, es decir, el efecto ha desaparecido totalmente después de este periodo de tiempo. Además, los nuevos compuestos, especialmente sus sales de adición de ácido, se disuelven relativamente bien en agua y son especialmente adecuados para su administración con agua de beber. Por lo tanto, son superiores a los alcaloides del diéster de rauwolfia.

5.
10.

Compuestos especialmente ventajosos son aquellos de la fórmula II



15. y sus sales de adición de ácido, donde R está por $-(C_nH_{2n})-H$, cada uno de los índices "n" y "m" representa una cifra de 1 - 7, preferentemente de 1 - 3, y R significa alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, preferiblemente metoxi, encontrándose R especialmente en una de las posiciones 10 ó 11. Especialmente mencionados sean los ésteres metílicos del ácido 18-epi-0-R-resérpico de alta eficacia, donde R

20.

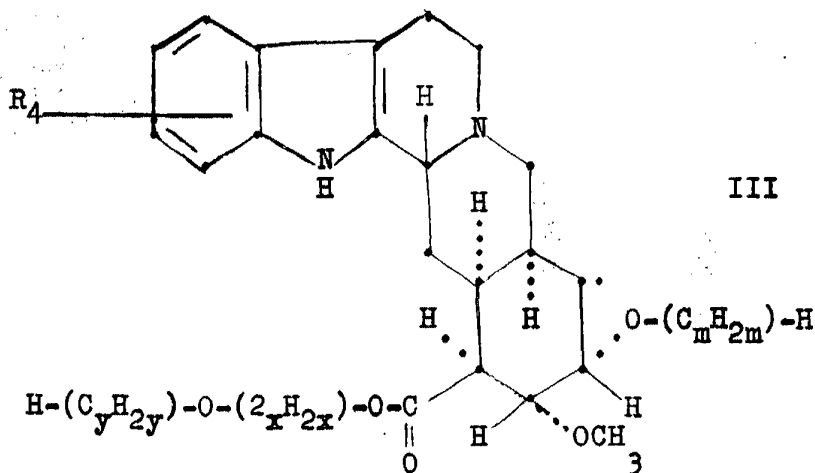


239517

está por metilo, etilo, n- ó i-propilo, y sus sales de adición de ácido, especialmente los hidrocioruros, sulfatos o maleinatos.

5. Otro grupo preferente de compuestos especialmente valiosos son aquellos de la fórmula II y sus sales de adición de ácido, donde R₃ está por el resto - (C_nH_{2n})-OH, "n" representa una cifra de 2-7, preferentemente 2 - 5, estando el átomo 18 - O separado de grupo hidroxílico por lo menos por átomos de carbono y teniendo "m" y R₄ el significado indicado.
- 10.

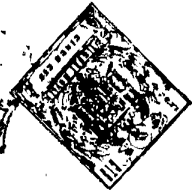
También son de destacar los compuestos de la fórmula III



15. y sus sales de adición de ácido, donde "y" representa una cifra de 1- 4 y "x" 2 ó 3, estando los átomos de oxígeno adyacentes al grupo -(C_xH_{2x})-separados por lo menos por 2 átomos de carbono y "m" y R₄ tienen el significado indicado en la fórmula II.

20. En los animales domésticos, tales como reses, caballos, ovejas, oabras o cerdos, preferente-

269517



- mente en las aves, tales como gallinas, pavos, patos y gansos, pero también en los perros, gatos y papagayos, se presenta, por lo tanto, poco después de la administración del alimento que contiene los nuevos compuestos, el efecto tranquilizador tan deseado. Los animales se puede coger entonces con facilidad, sin causar gran alboroto, y sin esfuerzo alguno conducidos al tratamiento correspondiente. Mediante la administración de los nuevos compuestos con el alimento, resp. con el agua de beber, se facilita considerablemente la manipulación con los grupos resp. manadas de los animales mencionados, se suprime la histeria de masas que se presenta frecuentemente o se limita a un mínimo, se facilita la matanza de los animales, se reduce el trabajo del personal, se aumenta su seguridad y los daños que originan los animales espantados se pueden evitar.
- 5.
- 10.
- 15.

Si los medios de alimento resp. adición al alimento se administran para mejorar el aprovechamiento del alimento, entonces debido a la duración de la eficacia bien delimitada, casi no se presentan los efectos acumulativos antes mencionados.

20.

Aunque es posible administrar a los animales domésticos los medios en dosis individuales, es más práctico mezclar la materia activa con los componentes del alimento o disolverla en las bebidas. La clase de los demás componentes, aparte del material activo, depende de la clase de los animales alimentados con ello, su edad el precio en el mercado correspondiente al alimento y otros factores más. Por

25.

30.

269517



- lo general son muy ventajosos los alimentos que contienen hidratos de carbono, albúmina, grasas, minerales y vitaminas. Componentes de alimentos adecuados son por ejemplo, los cereales, tal como cebada, trigo, centeno, avena, alforfón, maiz, sorghum o mijo o sus productos de molturación, como granulados, sémolas, copos, salvado o harina, además hierba, alfalfa, repollo o heno, melaza, desperdicios de carne, harinas de pescado, soja, cacahuete o torta de aceite,
5. aceite de hígado de bacalao, harina de cal o de huesos, sal yodificada, fosfato de dicálcico o sulfato de manganeso, vitaminas, por ejemplo A, B ó D. Niacina, tianina, riboflavina, pentotenato¹² de calcio, ácido ascorbínico o aditivos alimenticios, minerales
10. y vitamínicos similares. Además, los alimentos resp. aditivos a los alimentos pueden contener otros componentes valiosos, por ejemplo butil-oxi-tolueno, metionina, antibióticos, por ejemplo bacitracina, penicilinas tetraciclina, tal como cloro- ó oxitetraciclina o eritromicina o compuestos con efecto
15. hormonal, tal como el dietilo-estibostrol o hexoostrol.

- Los aditivos al alimento de los animales contienen la mayoría de los casos mezcladores adecuados, por ejemplo harina de trigo de baja calidad, fécula, azúcar, tal como azúcar de caña o lactosa, marmita, gluconato sódico o residuos de extracción de la soja. Además, pueden contener topes, tal como ácido cítrico-citrato sódico, ácido láctico-lactato sódico, acetato sódico, ácido ftálico-ftalato potásico,
- 25.
- 30.



260

5. ácido benzoico-benzoato sódico o ácido fumático-fumato sódico y/o formadores de complejos, tal como el ácido tetraacético de la diamina etilénica o la sal sódica del mismo, resp. otras materias valiosas, tales como antioxidantes o estabilizadores. Los nuevos compuestos se pueden administrar también en solución o dispersión con el agua de beber o leche desnatada o cualquier otra forma.

10. Los compuestos empleados como materia activa, mencionados al principio se pueden obtener por ejemplo según nuestras solicitudes de Patente nº (ca-se SU 268/1-3/A) y solicitud nº (Case SU 268/1-3/C) sometiendo ésteres del ácido 17 α -R-18 β -hidroxi-3-epi-alloyohimban-16 β -carbónico, esterizados en la posición 18 con ácidos sulfónicos, orgánicos, donde R está por hidrógeno, alcoxi bajo o ciano, los N-óxidos o las sales de estos compuestos a la alcoholisis con alcoholes de caracter alifático y, si se desea, las aminas terciarias obtenidas se transforman en los N-óxidos y/o las bases obtenidas en sus sales, o los N-óxidos en las aminas terciarias y/o las sales obtenidas en los compuestos libres.

15. Además se ha descubierto que el contenido en materia activa de los alimentos de los animales debe encontrarse aproximadamente entre 0,000005 y 0,1%, preferenetemente entre 0,00001 y 0,025 %. Los medios para los alimentos, que tienen por finalidad un mejor aprovechamiento del alimento, muestran naturalmente un contenido en materia activa inferior que aquellos que sirven para la tranquilización. La diferencia

20.

25.

30.



1518

de concentración asciende aproximadamente a dos potencias de diez. Así muestran los primeros aditivos al alimento, especialmente para las aves, un contenido de materia activa de 0,00001 hasta 0,001 %, mientras que aquellas que han de servir para la rápida

5. tranquilización contienen los nuevos compuestos en una cantidad de 0,001 hasta 0,1 %, preferentemente de 0,001 hasta 0,025 %. Además, el contenido de la materia activa de los mencionados aditivos al alimento se han de poner en relación con el peso del
10. cuerpo de los animales.

Las aves, por ejemplo, gallinas, tomen relativamente más comida que los animales grandes, tales como reses o caballos. Por esta razón, la concentración del material activo en el alimento para

15. las aves será inferior que en la de los animales grandes.

Si los compuestos mencionados al principio se agregan al agua de beber, entonces la concentración ascienda allí aproximadamente a 0,00001 hasta

20. 0,1 %. Si este agua de beber se administra para el mejor aprovechamiento del alimento, entonces demuestra ser suficiente un contenido en materia activa de 0,00001 hasta 0,001 %, mientras que las soluciones de

25. efecto tranquilizador contienen ventajosamente de 0,001 hasta 0,01 %, preferentemente de 0,001 hasta 0,025 %.

- El contenido en materia activa para los medios aditivos a los alimentos pueden naturalmente variar entre amplios límites, siendo por lo tanto inne-
- 30.



2686

cesarios datos exactos.

En los siguientes ejemplos se describe la invención con más detalles.

EJEMPLO 1.

5. Alimento para la tranquilización de aves

Componentes principales (mezcla previa)

Hidrocloruro del éster metílico del	
ácido 18-epi-0-metilo-resérpico	44,0 g.
Trigo, standard medio (30-80 mallas)	10.956,0 g.

10.	Peso total	<u>11.000,0 g.</u>
-----	------------	--------------------

Aditivos

	Harina de maiz	1.062.875 g.
	grasa	80,000 g.
	Harina de pescado, 60 % proteina	100,000 g.
15.	Harina de soja, 50 % proteina	500,000 g.
	Harina de gluten	100,000 g.
	Harina de alfalfa, secada	50,000 g.
	Corn distiller solubles	40,000 g.
	Fosfato dioálcico	28,000 g.
20.	Carbonato cálcico	20,000 g.
	Sal yodificada	10,000 g.
	Vitaminas A y D (10 E,A. y 25.10 E.D/libra)	4,000 g.
	Pantotenato cálcico	0.250 g.
	Butil-oxi-tolueno	0,250 g.
25.	Cloruro colínico al 25%	2,500 g.
	Riboflavina (24 g/libra)	0,125 g.
	Vitamina B (0.02 g/libra)	1,000 g.
	Metionina	0,500 g.
	Sulfato de manganeso	0,500 g.

30.	Peso total	<u>2 000,000 g.</u>
-----	------------	---------------------



39517

Los aditivos se mezclan de la siguiente manera:

- Aproximadamente la mitad de la harina de maiz se introduce en la máquina mezcladora, se agrega el resto mezclando con la grasa calentada, licuificada y se mezcla hasta que la grasa está igualmente repartida. Seguidamente se agrega el sulfato de magnesio, el fosfato dicálcico, carbonato cálcico y la sal yodificada, durante el mezclado, además, las
5. harinas de pescado, de glutón, y de alfalfa y los
10. corn destiller solubles. Después de un mezclado intenso se agregan las vitaminas A y D, el pentotanato de calcio, el cloruro colínico, la riboflavina, la
15. vitamina B₁₂, la metionina y el butil-oxi-tolueno en esta secuencia y se mezcla hasta la repartición igualada de todos los componentes. Logrando esto se agregan los componentes principales bien mezclados en la cantidad necesaria para lograr en mezcla igualada una concentración de 0,05 g. de hidrocloreuro del éster metílico del ácido 18-epi-0-metilo-resérpico por
20. 1000 g. de composición de alimento.

EJEMPLO 2.

Brebaje de efecto tranquilizador

25. 0,06 g. de hidrocloreuro del éster metílico del ácido 18-epi-0-n-propilo-resérpico se vierten en algo de agua hasta que se haya disuelto totalmente. Seguidamente se completa con agua a 1000 cm³.

30. En forma análoga se puede preparar también una solución al 0,015 % de hidrocloreuro del éster me-

269517



tífico del ácido 18-epi-0-metilo-resérpico.

EJEMPLO 3.

Medio para adicionar al alimento

Componentes:

5.	Hidrocioruro del éster metílico del ácido 18-epi-0-metilo-resérpico	23,00 g.
	Azucar de caña	100,00 g.
	Residuos de soja (después de extracción)	877,00 g.
10.	Peso total	1000,00 g.

Los componentes se mezclan bién pudiendose seguidamente agregar la mezcla a cualquier alimento en la cantidad deseada. Por ejemplo sea indicada aquí la siguiente mezcla de alimentos:

Componentes

15.	Harina de alfalfa	50,00 g.
	Maiz amarillo	1215,00 g.
	Harina de gluten	50,00 g.
	Grasa animal	40,00 g.
	Orujo de malta secado	25,00 g.
20.	Harina de pescado	100,00 g.
	Conchas de ostras	15,00 g.
	Aditivo para aves	100,00 g.
	Harina de soja	380,00 g.
	Sal común	5,00 g.
25.	Mezcla de huellas de elementos	0,50 g.
	Fosfato dicálcico	15,00 g.
	Mezcla de vitaminas	5,00 g.
		2000,50 g.

269517



El aditivo al alimento se agrega a los componentes del alimento, bien mezclados, en la cantidad para lograr un contenido en materia activa de 0,005 %.

EJEMPLO 4.

5. Aditivo para el abrebado

Componentes

	Hidrocloruro del éster metílico del ácido 18-epi-0-metilo-reséripico	30,00 g.
10.	Mezcla de las sales sódicas del ácido etilenodiamina, tetraacético (93 %) y di-(2-hidroxi-etilo)-glicina (7 %)	30,00 g.
	Acido cítrico anhidro	70,00 g.
15.	Citrato sódico	50,00 g.
	Azucar de caña	120,00 g.
		<hr/>
		300,00 g.

20. Para preparar un abrebado de efecto tranquilizador con un contenido de 0,015 % del mencionado material activo se disuelven 1,5 g. del aditivo de arriba, agitando bien, en algo de agua y a continuación completa la solución a un volumen de 1.000³ cm .

N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente mencionadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento

30.



corresponde a unas solicitudes de patente presentadas en norteamérica con fecha 2 de agosto de 1960, nº 46911; 5 de diciembre de 1960, nº 73490; 3 de enero de 1961, nº 80007; 16 de mayo de 1961, nº 110320; 26 de mayo de 1961, nº 112751, /

5. acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
10. NUEVOS ALIMENTOS PARA LOS ANIMALES Y SU EMPLEO"; caracterizándose por lo siguiente:

15. 1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos alimentos para los animales y su empleo, y aditivos para los alimentos de los animales, que causan un efecto tranquilizador resp. un mejor aprovechamiento del alimento, caracterizado por un contenido de ésteres del ácido 17 α -R-18 α -hidroxi-3-epi-alloyohimban-16 β -carbónico, eterizado en la posición 18 con alcoholes de caracter alifático, donde R está por hidrógeno, alcoxi bajo o ciano, sus N-oxidos o las sales de estos compuestos.

20. 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque contiene compuestos de la clase mencionada en la reivindicación 1ª, junto con un material de alimento sólido,

25. 3ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª y 2ª, caracterizado porque contiene 0,000 005 hasta 0,1 % de los compuestos mencionados en la reivindicación 1ª.

30. 4ª.- Procedimiento, según lo especificado



1517

en las reivindicaciones 1ª - 3ª, caracterizado porque contiene 0,000 01 hasta 0,025 % de los compuestos mencionados en la reivindicación 1ª.

5. 5ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 4ª, caracterizado porque contienen 0,000 01 hasta 0,001 % de los compuestos mencionados en la reivindicación 1ª.

10. 6ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 4ª, caracterizado porque contienen 0,001 hasta 0,1 % de los compuestos mencionados en la reivindicación 1ª.

15. 7ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 4ª y 6ª, caracterizado porque contienen 0,001 hasta 0,025 % de los compuestos mencionados en la reivindicación 1ª.

20. 8ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque contiene 0,000 01 hasta 0,1 % de los compuestos mencionados en la reivindicación 1ª, junto con el material vehículo líquido.

9ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 8ª, caracterizado porque contiene 0,000 01 hasta 0,001 % de los compuestos mencionados en la reivindicación 1ª.

25. 10ª.-Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª y 8ª, caracterizado porque contienen 0,001 hasta 0,1% de los compuestos mencionados en la reivindicación 1ª.

30. 11ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª, 8ª y 10ª, caracterizado



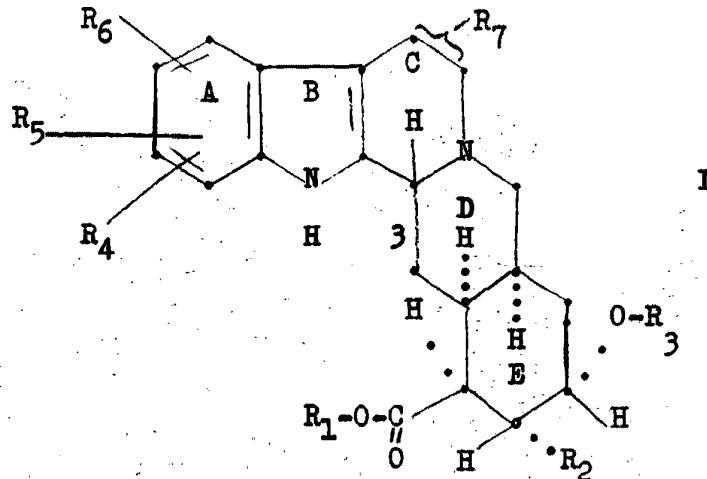
porque contiene 0,001 hasta 0,025 % de los compuestos mencionados en la reivindicación 1ª.

5. 12ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones anteriores, caracterizado por un contenido en compuestos de la clase mencionada en la reivindicación 1ª.

10. 13ª.- Procedimiento, según la reivindicación 12ª, caracterizado porque contiene los compuestos mencionados en la reivindicación 1ª, junto con un material vehículo sólido.

14ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 12ª, caracterizado porque contiene los compuestos mencionados en la reivindicación 1ª, junto con un material vehículo líquido.

15. 15ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 14ª, caracterizado por el empleo de los mismos compuestos, para ser aplicado a la cría y tranquilización de los animales, y por los compuestos de la fórmula I





269517

o sus sales de adición de ácido representan el componente activo y donde R₃ está por $-(C_nH_{2n})-H$, cada uno de los índices "m" y "n" significa una cifra de 1 - 7 y R₄ está por alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono.

5.

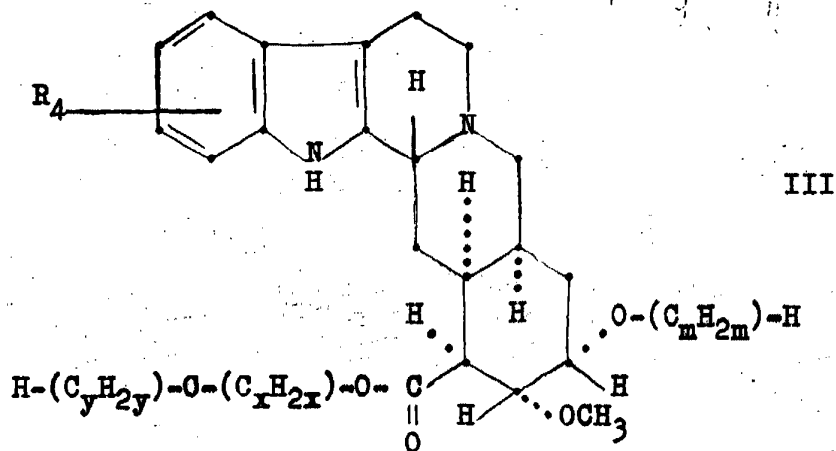
17^a.- Procedimiento según lo especificado en las reivindicaciones 1^a - 14^a, caracterizado por el empleo de los mismos compuestos, y para ser aplicado a la cría y tranquilización de los animales y porque los compuestos de la fórmula II y sus sales de adición de ácido representan el componente activo y donde R₃ está por el resto $-(C_nH_{2n})-OH$, "n" representa una cifra de 2 - 7, separándose el átomo 18-O-del grupo hidroxílico por lo menos por 2 átomos de carbono y "m" y R₄ tienen el significado indicado.

10.

15.

18^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 14^a, caracterizado por el empleo de los mismos compuestos, para ser aplicado a la cría y tranquilización de los animales, y porque los compuestos de la fórmula III

20.



5. y sus sales de adición de ácido representan el componente activo y donde "m" es una cifra de 1 - 7, y "y" una de 1 - 4 y "x" 2 ó 3, estando los átomos de oxígeno adyacentes al grupo $-(C_xH_{2x})-$ separados por lo menos por 2 átomos de carbono y R_4 está por alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono.
10. 19ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 14ª, caracterizado por el empleo de los mismos compuestos, para ser aplicado a la cría y tranquilización de animales y porque como compuesto activo se emplea el éster metílico del ácido 18-epi-0-metilo-resérpico o sus sales de adición de ácido.
15. 20ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 14ª, caracterizado porque se emplean los mismos compuestos para ser aplicados a la cría y tranquilización de animales, y porque como componente activo se emplea el éster metílico del ácido 18-epi-0-etilo resérpico o sus sales de adición de ácido.
20. 21ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 14ª, caracterizado por



268

el empleo de los mismos compuestos, para ser aplicados a la cría y tranquilización de animales, y porque como material activo se emplea el éster metílico del ácido 18-epi-0-n-propilo-resérpico o sus sales de adición de ácido.

5.

22ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 14ª, caracterizado porque se emplean los mismos compuestos, para la aplicación a la cría y tranquilización de animales y porque como materia activa se emplea el éstermetílico del ácido 18-epi-0-isopropilo-resérpico o sus sales de adición de ácido.

10.

23ª.- Procedimiento, para la obtención de nuevos alimentos para los animales y su empleo; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de veintisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

- 2 JUN 1961

Madrid,

~~CIERRE~~ SOCIETE ANONYME

J. GOMEZ ACEDO Y MODEY

E. P.