



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

255862

(11) (B2)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 241/52  
A 61 K 31/495

(22) Přihlášeno 08 11 84  
(21) PV 8506-84  
(32) (31) (33) Právo přednosti od 11 11 83  
(P 33 40 931.5) Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 13 08 87

(45) Vydáno 16 01 89

(72) Autor vynálezu

HAMMEN HANS WERNER dr., SOLINGEN,  
VOEGE HERBERT dr., LEVERKUSEN (NSR)

(73) Majitel patentu

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, LEVERKUSEN (NSR)

(54) Způsob výroby neprášivých chinoxalin-1,4-di-N-oxidů

Krystalické nebo amorfni chinoxalin-1,4-di-N-oxidy oddělené z reakční směsi obsahující vodu s vlhkostí dosaženou při filtraci se suší tak, aby v nich obsah vody činil 3 až 20 % hmotnostních, nebo v případě, že se chinoxalin-1,4-di-N-oxidy vyrábí v bezvodém nebo v téměř bezvodém systému, přidá se k nim po izolaci z reakční směsi voda v takovém množství, aby obsah vody činil 3 až 20 % hmotnostních a k těmto chinoxalin-1,4-di-N-oxidům se přidá 2 až 20 % hmotnostních prostředku k regulaci tekutosti na bázi kyseliny křemičité. Vyráběné látky se používají při chovu zvířat.

Předložený vynález se týká způsobu výroby neprášivých chinoxalin-1,4-di-N-oxidů, které se používají ve formě předsměsí a přísad do krmiv při chovu zvířat.

Chinoxalin-1,4-di-N-oxidy, zejména 2-methyl-3-karboxamidochinoxalin-1,4-di-N-oxid a 3-[N-(2-hydroxyethyl)karbamoyl]-2-methylchinoxalin-1,4-di-N-oxid a způsob jejich přípravy jsou známy z německého patentového spisu č. 1 670 935. Tyto sloučeniny mají cenné chemoterapeutické vlastnosti a mají schopnost stimulovat růst při chovu zvířat.

Chinoxalin-1,4-di-N-oxidy vznikají při výrobních procesech jako pevné krystalické nebo amorfni látky, které mají sklon k prášení. Účinné látky ve formě prášku nebo účinné látky, které mají sklon k prášení, způsobují potíže při výrobě předsměsí nebo hotových prostředků, například konečných krmiv určených pro zvířata.

Kromě toho není žádoucí mísit navzájem produkty, které obsahují prášivou účinnou látku, která může být vdechována, zejména v případech, kdy nelze přehlédnout nebezpečí poškození zdraví.

Neprášivé chinoxalin-1,4-di-N-oxidy jsou zajímavé také z bezpečnostně-zdravotních důvodů. Chinoxalin-1,4-di-N-oxidy mají sklon k vznětu nebo k explosím. Tyto látky rovněž hoří za vyloučení vzduchu.

Takováto nebezpečí se nepřítomností prachu, zejména také v premixech snižují. Přídavkem vody se zamezuje i v případě čisté látky rozšíření exploze, vzhledem k tomu, že odpařováním vody se absorbuje energie potřebná k rozšíření. Takovýto, již neexplosivní produkt, je pak možno dopravovat například také pomocí letadel.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby neprášivých chinoxalin-1,4-di-N-oxidů, který spočívá v tom, že se obvyklými způsoby vyrobené, krystalické nebo amorfni chinoxalin-1,4-di-N-oxidy oddělené z reakční směsi obsahující vodu s vlhkostí dosaženou při filtraci suší tak, aby v nich obsah vody činil 3 až 20 % hmotnostních, nebo v případě, že se chinoxalin-1,4-di-N-oxidy vyrábí v bezvodém nebo v téměř bezvodém systému, přidá se k nim po izolaci z reakční směsi voda v takovém množství, aby obsah vody činil 3 až 20 % hmotnostních, a

b) k těmto chinoxalin-1,4-di-N-oxidům s obsahem vodní vlhkosti se přidá 2 až 20 % hmotnostních prostředku k regulaci tekutosti na bázi kyseliny křemičité.

Tento postup se vyznačuje tím, že se ve filtračním koláči účinné látky ponechá výhodně 5 až 15% podíl vody nebo se voda k dosažení tohoto podílu přidá a v tomto stavu se smísí s 2 až 20 %, výhodně s 5 až 15 % hmotnostními prostředku k regulaci tekutosti. Toto mísení se může provádět jak diskontinuálně, tak i kontinuálně. Rovněž tak je možno spojit mlecí proces s tímto mísením.

Vzhledem k tomu, že chinoxalin-1,4-di-N-oxidy mohou tvořit s uvedeným množstvím vody během skladování shluky, musí se k účinným látkám přidávat další pomocná látka, která by tomu zabránila a udržovala krystaly nebo částice účinné látky v kyprém a odděleném stavu. Jinak je výroba homogenní předsměsí nebo konečného krmiva možná pouze za použití přídavného mletí.

Jako prostředky k regulaci tekutosti se mohou používat látky na bázi kyseliny křemičité, které mohou z určité části vázat vodu. Jako nejznámější látky tohoto typu lze na tomto místě uvést koloidní a sráženou kyselinu křemičitou, jakož i křemelinu.

Chinoxalin-1,4-di-N-oxidy se mohou používat ve všech oblastech pěstování zvířat jako prostředek ke stimulaci urychlení růstu a ke zlepšení zhodnocování krmiva u zdravých a nemocných zvířat.

Účinnost chinoxalin-1,4-di-N-oxidů přitom v podstatě nezávisí na druhu a pohlaví zvířat.

Zvláště cenné se ukazují chinoxalin-1,4-di-N-oxidy při chovu a držení zvířat a žírných zvířat.

Jako zvířata, u kterých se mohou chinoxalin-1,4-di-N-oxidy používat k podpoře a k urychlení růstu a k lepšímu zhodnocování krmiva, lze uvést například následující užitková a okrasná zvířata: teplokrevná zvířata, jako hovězí dobytek, prasata, koně, ovce, kozy, kočky, psy, králíky, srstnatá zvířata, jako je například norek a činčila, drůbež, například slepice, husy, kachny, krocany, holuby, papoušky a kanárky a studenokrevná zvířata, jako ryby, jako jsou například kapři, plazy, jako jsou například hadi.

Množství chinoxalin-1,4-di-N-oxidů, které se podává zvířatům k dosažení požadovaného efektu, se může vzhledem k příznivým vlastnostem účinných látek měnit v širokých mezích. Toto množství činí výhodně asi 0,01 až 50, zejména 0,1 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti na 1 den. Doba aplikace se může pohybovat od několika hodin nebo dní až po několik roků. Příslušné množství chinoxalin-1,4-di-N-oxidů je jakož i příslušná doba aplikace závislá zejména na druhu, stáří, pohlaví, na zdravotním stavu a způsobu chování a krmení zvířat a odborník je může snadno určit.

Chinoxalin-1,4-di-N-oxidy se aplikují zvířatům obvyklými metodami. Způsob aplikace závisí zejména na druhu, chování a na zdravotním stavu zvířat. Tak se může aplikace provádět orálně nebo parenterálně jednou nebo několikrát denně v pravidelných nebo v nepravidelných intervalech.

Ve většině případů je účelná orální aplikace, zejména pak výhodně současně s přijímáním potravy nebo/a nápojů zvířaty.

Chinoxalin-1,4-di-N-oxidy se mohou aplikovat ve formě čisté směsi látek nebo ve formě prostředků, tj. ve směsi s nejedovatými inertními nosnými látkami libovolného druhu, například s nosnými látkami a ve formě přípravků, které jsou obvyklé v případech nutričních přípravků.

Chinoxalin-1,4-di-N-oxidy se popřípadě aplikují ve formě prostředků společně s farmaceuticky účinnými látkami, minerálními solemi, s topovými prvky, vitaminy, bílkovinami, tuky, barvivy nebo/a chuťovými přísadami ve vhodné formě.

Lze doporučit orální aplikaci společně s krmivem nebo/a pitnou vodou, přičemž vždy podle potřeby se k chinoxalin-1,4-di-N-oxidům přidává veškeré množství nebo jen část krmiva nebo/a pitné vody.

Chinoxalin-1,4-di-N-oxidy se zpracovávají na konečné krmivo obvyklými metodami jednoduchým smísením ve formě čisté směsi látek, výhodně v jemně dispergované formě nebo ve formě prostředků ve směsi s požitelnými netoxickými nosnými látkami, popřípadě ve formě předsměsí, které jsou rovněž předmětem předloženého vynálezu, nebo krmivového koncentráту, který se přidává ke krmivu nebo/a pitné vodě.

Krmivo nebo/a pitná voda může obsahovat například chinoxalin-1,4-di-N-oxidy v hmotnostní koncentraci od asi 5 do 500 ppm, zejména od 10 do 300 ppm. Optimální výše koncentrace chinoxalin-1,4-di-N-oxidů v krmivu je závislá zejména na množství krmiva nebo/a pitné vody, které je přijímáno zvířaty, a odborník ji může snadno zjistit.

Druh krmiva a jeho složení má přitom nepodstatný význam. Mohou se používat všechny běžně používané nebo speciální krmné prostředky, které obsahují výhodně obvyklou rovnováhu nutno pro vyváženou výživu z látek energetických a stavebních včetně vitaminů a minerálních látek. Toto krmivo může obsahovat například rostlinné látky, jako je například seno, řepa, obilí, vedlejší produkty z obilí, dále živočišné látky, jako je například maso, tuk, kostní moučka, produkty z ryb, dále vitaminy, jako je například vitamin A, D-komplex, B-komplex, bílkoviny, aminokyseliny, jako je například DL-methionin a anorganické látky, jako je například vápno

a kuchyňská sůl. Krmné koncentráty obsahují chinoxalin-1,4-di-N-oxidy vedle požitelných látek, jako je například žitná mouka, kukuřičná mouka, sojová mouka nebo vápna, popřípadě spolu s dalšími látkami sloužícími k výživě a výstavbě, jakož i společně s bílkovinami, minerálními solemi a vitaminy. Mohou se připravovat obvyklými metodami mísení.

#### P ř í k l a d

Do mísiče se předloží 910 kg 3-[N-(2-hydroxyethyl)karbamoyl]-2-methylchinoxalin-1,4-di-N-oxidu se zbytkovou vlhkostí 10 % (=819 kg 100% účinné látky + 91 kg vody) a 90 kg kyseliny křemičité a směs se homogenně promísí. Sypká směs se plní do nádob. Směs obsahuje 81,9 % účinné látky, 9,1 % vody a 9 % kyseliny křemičité.

Důkaz bezpečnosti vůči čisté účinné látce:

Ve dvou miskách umístěných ze bezpečnostním sklem se v prvním pokusu uvede ve styk čistá látka, ve druhém pokusu směs vyrobená podle shora uvedeného příkladu s rozžhaveným drátem. Při prvním pokusu se veškeré množství látky vznítí za vývinu černého kouře.

Při druhém pokusu se látka v místě styku s rozžhaveným drátem zapálí, vznít se však dále nerozšiřuje a sám se ihned uhasí.

#### P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby neprášivých chinoxalin-1,4-di-N-oxidů, vyznačující se tím, že se obvyklými způsoby vyrobené, krystalické nebo amorfni chinoxalin-1,4-di-N-oxidy oddělené z reakční směsi obsahující vodu s vlhkostí dosaženou při filtraci, suší tak, aby v nich obsah vody činil 3 až 20 % hmotnostních, nebo v případě, že se chinoxalin-1,4-di-N-oxidy vyrábí v bezvodém nebo v téměř bezvodém systému, přidá se k nim po izolaci z reakční směsi voda v takovém množství, aby obsah vody činil 3 až 20 % hmotnostních, a k těmto chinoxalin-1,4-di-N-oxidům s obsahem vodní vlhkosti se přidá 2 až 20 % hmotnostních prostředku k regulaci tekutosti na bázi kyseliny křemičité.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se obsah vody upraví na 5 až 15 % hmotnostních.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se přidá 5 až 15 % hmotnostních prostředku k regulaci tekutosti na bázi kyseliny křemičité.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se v odděleném pracovní stupni nebo společně s prostředkem k regulaci tekutosti na bázi kyseliny křemičité přidává k chinoxalin-1,4-di-N-oxidům konzervační prostředek.