

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 35 odst. 1 zákona č. 84/1972 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1984-2914

(19)

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA

(22) Přihlášeno: **18.04.1984**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.04.1983**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1983/3314739**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **22.08.1985**
(Věstník č. 8/1985)

(51) Int. Cl.:

C 07 D 251/32

A 61 K 31/53

ÚŘAD PRO
VYNÁLEZY
A OBJEVY

(71) Přihlašovatel:

BAYER AKTIENGESELLSGHAFT, Leverkusen, DE

(72) Původce:

Haberkorn Axel dr., Wuppertal, DE

Kume Toyohiko, Hino, JP

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby 1-/4-[4-(fluoralkylmethylthio-nebo-sulfonyl) fenoxyl-fenyl/-1, 3, 5-triazin-2, 4, 6(1H, 3H, 5H)-trionů

CS 1984-2914

ADVOKÁTNÍ PŘEDNOSTI A. S. 10
115 04 PRAHA 1, Žitná 25

Int. Cl.⁴

C 07D 251/32

A 61K 31/53

Autor vynálezu HABERKORN AXEL dr., WUPPERTAL (NSR),
KUME TOYOHICO, HINO (JAPONSKO)

Majitel patentu BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
LEVERKUSEN (NSR)

Název vynálezu Způsob výroby 1-/4-[4-(fluoralkylmethylthio-
nebo -sulfonyl)fenoxy]fenyl/-1,3,5-triazin-
-2,4,6(1H,3H,5H)-trionů

Přihlášeno 18. 04. 84

(PV 2914-84)

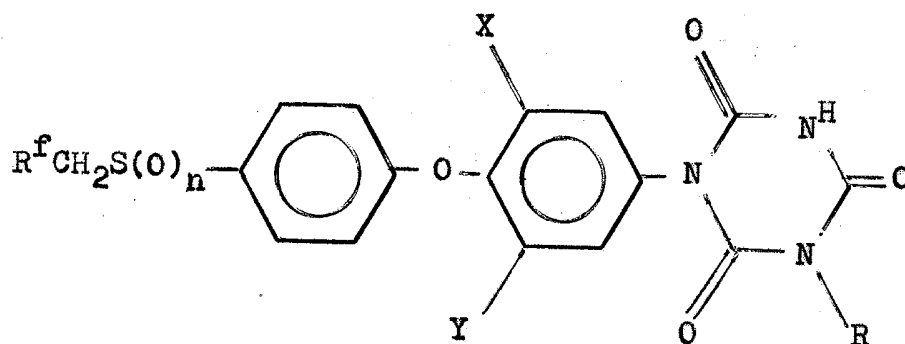
Právo přednosti od 23. 04. 83

(P 33 14 739.6)

~~NSR~~ Německá demokratická republika

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových 1-/4-[4-(fluoralkylmethylthio- nebo -sulfonyl)-fenoxy]fenyl/-1,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-trionů, které mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat ve farmacii jako prostředky proti kokcidiose pro různé druhy zvířat, a popřípadě také u lidí.

Podle vynálezu se připravují 1-/4-[4-(fluoralkylmethylthio- nebo -sulfonyl)fenoxy]fenyl/-1,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-triony obecného vzorce I



(I)

v němž

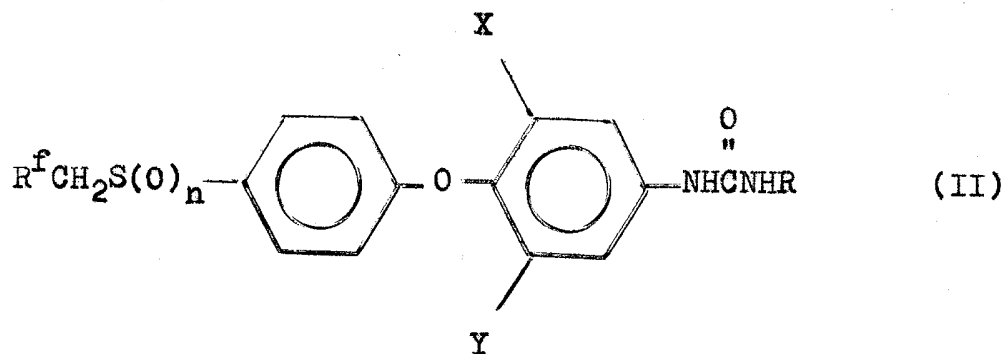
R^f

znamená fluoralkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, například trifluormethylovou skupinu a tetrafluorethylovou skupinu,

- X a Y jsou stejné nebo různé a znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo halogen,
- R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo propylovou skupinu a
- n znamená celé číslo 0 nebo 2,
- a jejich farmaceuticky nezávadné soli.

Tyto sloučeniny jsou cenné pro svou účinnost vůči kokcidiose u lidí a u různých druhů zvířat.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli se podle vynálezu připravují tím, že se na derivát močoviny obecného vzorce II



v němž

R^f , X, Y, R a n mají shora uvedené významy,
působí karbonylisokyanátem obecného vzorce III



v němž

R^2 znamená atom halogenu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aryloxykupinu se 6 až 10 atomy uhlíku,

při teplotách mezi 0 a 120 °C, výhodně při 20 až 100 °C,
načež se popřípadě na získanou sloučeninu vzorce I
působí solitvornou složkou.

Většina substituovaných močovin vzorce II,
které se používají jako výchozí látky, nebula dosud
známa. Tyto sloučeniny se však mohou snadno připravo-
vat o sobě známými postupy, tj.

A) reakcí 4-[4-(fluoralkylmethylthio- nebo -sulfonyl)-fenoxy]anilinů se substituovanými isokyanáty v inertním rozpouštědle při teplotách mezi 0 a 130 °C
nebo

B) reakcí 4-[4-(fluoralkylmethylthio- nebo -sulfonyl)-fenoxy]fenylisokyanátů s alkylaminy v inertním rozpouštědle při teplotách mezi 0 a 100 °C.

Alternativní výroba močoviny se popisuje v "Methoden der org. Chemie", (Houben-Weyl), 4. vydání, svazek III, str. 157 a 158.

Jako ředidla pro reakci derivátů močoviny vzorce II s karbonylisokyanáty vzorce III se hodí veškerá organická rozpouštědla, která jsou při této reakci inertní. K těm náleží kromě pyridinu výhodně aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen a xylen, halogenované uhlovodíky, například dichlor-ethan a tetrachlormethan, halogenované aromatické uhlovodíky, například chlorbenzen a dichlorbenzen, a ethery, například tetrahydrofuran a dioxan. Reakční teplota při reakci močoviny vzorce II s karbonylisokyanáty vzorce III se může pohybovat v

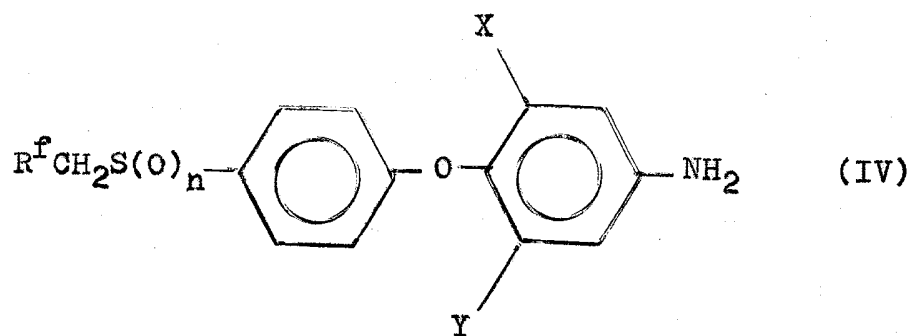
širokém rozmezí. Obecně se tato reakce provádí při teplotě mezi 0 °C a 150 °C, výhodně mezi 20 °C a 100 °C.

Při shora uvedeném reakčním stupni je možno reakci provádět za atmosférického tlaku nebo při zvýšeném tlaku. Obecně se reakce provádí za atmosférického tlaku.

Možnými oxidačními prostředky pro přeměnu fluoralkylmethylthioderivátů obecného vzorce I, v němž n znamená nulu, na odpovídající oxidované sloučeniny obecného vzorce I, v němž n znamená číslo 2, jsou například peroxid vodíku, ^{oxy}perkyseliny, například *m*-chlorperbenzoová kyselina, chromová kyselina, manganistan draselný a jodistan draselný.

Získanou sloučeninu lze přeměnit například reakcí této sloučeniny s anorganickou nebo organickou bází na odpovídající sůl.

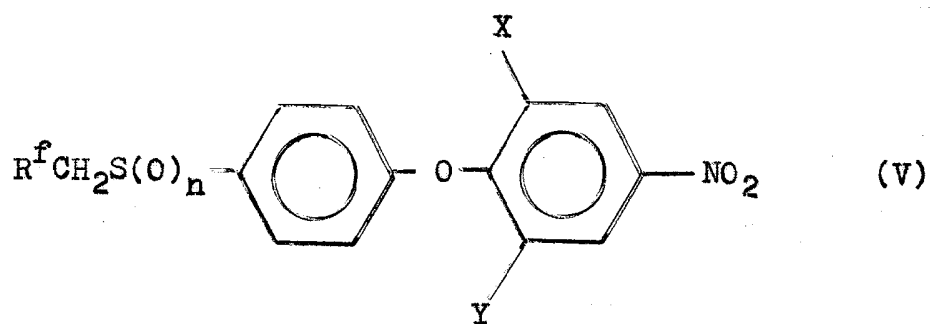
Příslušné aniliny obecného vzorce IV



v němž

R^f , n , X a Y mají shora uvedené významy,

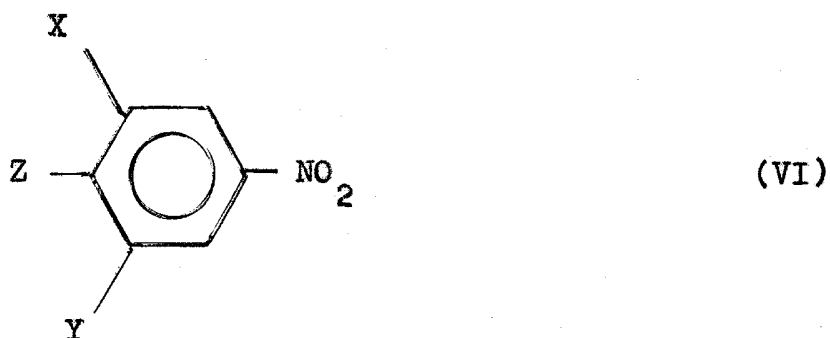
se mohou připravovat redukcí odpovídajících nitro-derivátů obecného vzorce V



v němž

R^f , n , X a Y mají shora uvedené významy.

Nitroderiváty obecného vzorce V se mohou připravovat kondenzací sloučeniny obecného vzorce VI

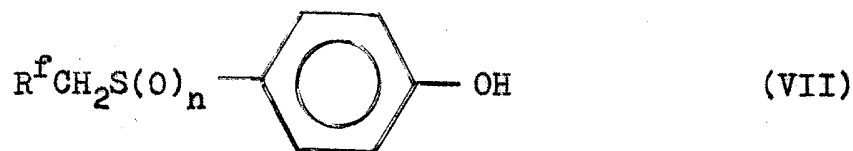


v němž

X a Y mají shora uvedené významy a

Z znamená atom halogenu, například atom chloru nebo atom bromu,

s 4-(fluoralkylmethylthio- nebo -sulfonyl)fenolem obecného vzorce VII



v němž

R^f a n mají shora uvedené významy.

Deriváty fenolu obecného vzorce VII,
v němž n znamená nulu, se mohou vyrábět reakcí
4-hydroxythiofenolu s fluoralkylmethylsulfonátem
obecného vzorce VIII



v němž

R^f má shora uvedený význam a

R^2 znamená uhlovodíkový zbytek, například
methylový zbytek, ethylový zbytek, feny-
lový zbytek nebo tolylový zbytek,

v aprotickém polárním rozpouštědle, například v
N,N-dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu, za
přítomnosti organické nebo anorganické báze, napří-
klad uhličitanu draselného, uhličitanu sodného,
hydroxidu draselného, hydroxidu sodného nebo hydridu
sodného.

Fluoralkylsulfonát obecného vzorce VIII lze připravovat postupy známými z uveřejněných publikací, například z Journal of the American Chemical Society, ^{sr.} Vol. 75, str. 5978, a Journal of Organic Chemistry, ^{sr.} Vol. 35, str. 3195, avšak každá z izolačních metod fluoralkylsulfonátů podle postupů, které jsou uvedeny v těchto publikacích, je poměrně komplikovaná. Jestliže se přikape vodný roztok hydroxidu sodného ke směsi fluoralkanolu, například β,β,β -trifluorethanolu, sulfonylchloridu, například p-toluensulfonylchlorid, katalytického množství katalyzátoru fázového přenosu, například triethylbenzylamoniumchloridu, a inertního ředidla, například toluenu, pak probíhá reakce rychle a kvantitativně.

Reakční teplota se může pohybovat v širokých mezích, výhodně se však pracuje při teplotách mezi 20 °C a 70 °C. Množství každé reakční složky může být stechiometrické, nebo se fluoralkanol nebo/a hydroxid sodný může používat v nadbytku nad stechiometrické množství.

Sloučeniny obecného vzorce I, jakož i jejich farmaceuticky nezávadné nejedovaté soli vy-

ráběné postupem podle vynálezu mají dobrý účinek proti různým druhům kokciidií u drůbeže, například druhu *Eimeria tenella* (kokciidiosa slepého střeva u kuřat), *Eimeria acervulina*, *Eimeria brunetti*, *Eimeria maxima*, *Eimeria mitis*, *Eimeria necatrix* a *Eimeria praecox* (kokciidiosa tenkého střeva u kuřat).

Uvedené sloučeniny se mohou kromě toho používat k profylaxi a k léčení infekcí kokcidiosy dalších druhů u domácí drůbeže. Navíc mají sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu silnou účinnost při infekcích kokcidiosy u savců. Dále se mohou uvedené sloučeniny používat k léčení nebo k profylaxi toxoplasmosy a to jak při léčení koček, které jsou odpovědné za vylučování infekčních stádií (oocyst), tak i k léčení infikovaných lidí. Infekce kokcidiosy mohou vést ke značným ztrátám u domácích zvířat a představují skutečný problém při pěstování drůbeže a savců, jako hovězího dobytka, ovcí, králíků a psů. Účinek známých prostředků proti kokciidiose je ve většině případů omezen na několik málo druhů drůbeže. Léčení a profylaxe kokcidiosy u savců představuje dosud velký nevyřešený problém.

Farmaceutické přípravky obsahující sloučeniny vyráběné podle vynálezu obsahují větší nebo menší množství, například 0,1 % až 99,5 %, výhodně 0,5 % až 90 %, alespoň jednoho 1-(fluoralkylmethylthio- nebo -sulfonyl)fenylsubstituovaného 1,3,5-triazinu definovaného shora v kombinaci s farmaceuticky nezávadnou, nejedovatou inertní nosnou látkou nebo plnidlem, přičemž nosná látka obsahuje jedno nebo několik pevných, polopevných nebo kapalných ředidel nebo plnidel, nastavovadel a pomocných přípravků, které nejsou jedovaté, jsou inertní a jsou farmaceuticky nezávadné. Tyto farmaceutické přípravky se používají výhodně ve formě dávkovacích jednotek, tj. zvláštních jednotek, které obsahují předem určené množství medikamentu, které odpovídá části vyznačené rýhou nebo násobku dávky, která podle výpočtu přináší žádaný terapeutický účinek. Dávkovací jednotky mohou obsahovat jednu, dvě, tři, čtyři nebo více jednotlivých dávek nebo alternativně jednu polovinu, jednu třetinu nebo jednu čtvrtinu jednotlivé dávky. Jednotlivá dávka obsahuje výhodně množství, které postačí, aby se dosáhlo žádaného terapeutického účinku po aplikaci při jednorázovém použití jedné nebo několika dávkovacích jednotek podle předem určeného léčebného předpisu pro dávkování, obvykle celé,

jedné poloviny, jedné třetiny nebo jedné čtvrtiny najednou, dvakrát, třikrát nebo čtyřikrát denně aplikované denní dávky. Současně se mohou používat i další terapeutické prostředky.

Perorální aplikace se může provádět za použití pevných a kapalných forem jednotkového dávkování, například prášků, tablet, dražé, kapslí, granulí, suspenzí, roztoků a pod.

Prášky se vyrábějí rozemletím sloučeniny na vhodně jemnou velikost částic a smísáním s podobně rozemletým farmaceutickým nosičem, například s poživatelným glycidem, například škrobem, laktosou, sacharosou, glukosou nebo mannitolem. V těchto prášcích mohou být rovněž přítomny sladící prostředky, aromatizující prostředky, konzervační prostředky, dispergátory a barviva.

Kapsle se připravují tak, že se nejdříve shora popsaným způsobem získá prášková směs, a ta se potom plní do želatinových obalů uzpůsobených pro tento účel. Do práškové směsi se před plněním mohou přidávat kluzné látky, například koloidní oxid křemičitý, mastek, hořečnaté sůl stearové kyseliny, vápenaté sůl stearové kyseliny nebo pevný polyethylenglykol.

K těmto přípravkům se mohou rovněž přidávat látky usnadňující rozpad nebo prostředky umožňující rozpustnost, například agar-agar, uhličitan vápenatý nebo uhličitan sodný, aby se zlepšila použitelnost medikamentu, je-li aplikován ve formě kapslí.

Tablety se vyrábějí například přípravou práškové směsi, granulováním nebo zpracováním na částice ve tvaru perel, přidáním kluzné látky a látky usnadňující rozpad a slisováním do tablet. Prášková směs se připraví smísením vhodným způsobem rozmělněné sloučeniny s ředidlem nebo nastavovadlem nebo základovou látkou shora popsaným postupem, a popřípadě s pojidlem, jako s karboxymethylcelulózou, alginátem, želatinou nebo polyvinylpyrrolidonem, látkou zpomalující rozpouštění, například s parafinem, s urychlovačem resorpce, například s kvarterní solí nebo/ a s adsorpčním prostředkem, jako s bentonitem, kaolinem nebo dikalciumfosfátem. Prášková směs se může granulovat tím, že se smáčí pomocí pojidla, jako sirupu, škrobové pasty, arabské gumy v slizovitém stavu nebo pomocí roztoků derivátů celulózy nebo polymerními látkami, a směs se protlačí sítím. Alternativně je možno místo výroby granulátu zpracovat práškovou směs na tabletovacím stroji, přičemž se získají nedokonale vytvořené perly, které se pak mohou rozmělnit na granulát.

Ke granulátu je možno přidávat kluznou látku k zamezení nalepování na trysku tabletovacího stroje, jako kyselinu stearovou, sůl stearové kyseliny, mastek nebo minerální olej. Směs s přidavkem kluzné látky se potom lisuje na tablety. Tato léčiva se mohou kombinovat také se sypkými inertními nosnými látkami a potom se z takových směsí přímo lisují tablety, aniž by bylo nutno připravovat granulát nebo perličky. Tablety se mohou opatřovat čirým nebo neprůhledným ochranným povlakem, který sestává z těsnícího povlaku ze šelaku, z povlaku z cukru nebo polymerního materiálu nebo z vosku. K těmto povlakům se mohou přidávat barviva k rozlišení různých jednotkových dávek.

Kapaliny pro perorální aplikaci, například roztoky, sirupy a elixíry, se mohou připravovat ve formě jednotkových dávek tak, aby dané množství obsahovalo předem určené množství aktivní sloučeniny. Sirupy se mohou připravovat rozpuštěním účinné látky ve vodném roztoku sacharózy, který byl vhodným způsobem chuťově upraven, zatímco elixíry se připravují za použití netoxické alkoholické nosné látky. Suspenze se mohou připravovat dispergováním sloučeniny v netoxické nosné látce. Přidávat se mohou rovněž prostředky způsobující rozpustnost a emulgátory, jako například

ethoxylované isostearylalkoholy a estery polyoxyethylensorbitu, konzervační prostředky a přísady zlepšující chuť, jako například silice pepřnomátová a sacharin.

Pokud je to vhodné nebo přiměřené, mohou se přípravky dávkovacích jednotek pro orální aplikaci připravovat ve formě mikrokapslí. Takový přípravek je možno vyrobit také tak, aby se odevzdávání účinné složky prodloužilo nebo udržovalo po určitou dobu, například obalením nebo zapouzdřením jemně dispergované látky do polymerů, vosku a pod.

Parenterální aplikace se může provádět za použití kapalných forem jednotkových dávek, například sterilních roztoků a suspenzí, které jsou určeny pro subkutánní, intramuskulární nebo intravenosní injekci. Tyto přípravky se vyrábějí suspendováním nebo rozpuštěním odměřeného množství sloučeniny v netoxické kapalně nosné látce vhodné pro injekční účely, například ve vodném nebo olejovém prostředí, a sterilisací suspenze nebo roztoku. Alternativně lze odměřené množství účinné sloučeniny naplnit do lahvičky, lahvičku a její obsah potom sterilisovat a zatavit. Příslušné lahvičky nebo příslušný nosič mohou být rovněž určeny ke smísení před vlastní aplikací. K těmto přípravkům se mohou

rovněž přidávat netoxické soli a roztoky solí k dosažení isotonického injekčního roztoku. Přidávat se mohou rovněž stabilizátory, konzervační prostředky a emulgátory.

Reaktální aplikace se může provádět za použití čípků, které obsahují směs účinné sloučeniny s nízko tajícími, ve vodě rozpustnými nebo nerozpustnými pevnými látkami, jako je například polyethylen-glykol, kakaové máslo, vyšší estery, například myristylpalmitát nebo jejich směsi.

Místní aplikace se může provádět za použití pevných forem jednotkových dávek, například prášků, nebo kapalných nebo polotekutých forem jednotkových dávek, jako například roztoků, suspenzí, mastí, past, krémů a gelů. Prášky se připravují za použití nosných látek jako mastku, bentonitu, kyseliny křemičité, práškového polyamidu apod. V případě kapalných a polotekutých přípravků se mohou ke shora popsaným a uvedeným nosným látkám přidávat navíc například polyethylenglykoly, rostlinné a minerální oleje, alkoholy, například isopropanol. Přítomny mohou být rovněž další pomocné látky, například emulgátory, konzervační prostředky, prostředky k barvení, voňné látky apod.

Tyto přípravky se mohou aplikovat také formou aerosolů, přičemž se používá obvyklých propelantů, například chlorfluorovaných uhlovodíků.

Výhodná denní dávka činí 25 mg až 25 g účinné složky.

Aplikaci je možno provádět perorálně, parenterálně (tj. intramuskulárně, intraperitoneálně a intravenosně), rektálně a místně. Z uvedených aplikací forem je zvláště výhodná orální aplikace.

V souvislosti s použitím sloučenin vyráběných podle vynálezu se předložený vynález rovněž dotýká krmiv a potravin, které obsahují 25 až 5000, výhodně 50 až 250 ppm sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu v kombinaci s vhodnou látkou, určenou ke krmení. Jako příklad lze uvést krmivo pro kuřata následujícího složení (*~ % hmot.*):

52,000 % šrotovaného krmného obilí

17,995 % šrotovaných sojových bobů

5,000 % pšeničné mouky

3,000 % rybí moučky

3,000 % tapiokové moučky

3,000% mleté zelené vojtěšky

2,000 % mletých pšeničných klíčků

2,000 %	sojového oleje
1,600 %	rybí kostní moučky
1,500 %	práškové syrovátky
1,400 %	uhličitanu vápenatého pro krmiva a potraviny
1,000 %	fosforečnanu vápenatého pro krmiva a potraviny
1,000 %	melasy
0,500 %	pivních kvasnic
0,005 %	1-[3,5-dichlor-4-(4'-(β,β,β-trifluorethyl-thio)fenoxy)fenyl]-3-methyl-1,3,5-triazin- -2,4,6(1H,3H,5H)-trionu
100,000 %	

Takováto krmiva popřípadě poživatiny mohou sloužit jak pro léčebné účely, tak i pro účely profylaktické.

Za použití sloučenin vyráběných postupem podle vynálezu se mohou připravovat koncentráty nebo předsměsi, obsahující 1 až 30 %, výhodně 10 až 20 % hmotnostních sloučeniny vyrobené podle vynálezu ve směsi s poživatelnou organickou nebo anorganickou nosnou látkou, například s kukuřičnou moukou nebo ^Kmoukou z kukuřice a sojových bobů nebo s minerálními solemi, které výhodně obsahují malé množství poživatelného oleje zamezujícího prášení, například kukuřičného oleje nebo sojového oleje. Takto získaný premix se potom může přidávat před krmením zvířat k plnému krmivu pro drůbež.

Sloučeniny podle ~~předloženého~~ vynálezu se mohou přidávat také k pitné vodě pro zvířata při hromadném léčení nebo při hromadné profylaxi kokcidiosy.

Krmiva lze používat jak pro léčebné účely tak i pro profylaktické účely.

Pro léčení a profylaxi kokcidiosy u drůbeže, zejména u kuřat, kachen, hus a krocanů, se mísí 25 až 100 ppm, výhodně 50 až 100 ppm sloučeniny podle vynálezu s vhodným požitelným materiálem, například s výživným krmným prostředkem. Pokud je to žádoucí, mohou se tato množství zvýšit, zvláště tehdy, když je sloučenina příjemcem dobře snášena.

Při léčení jednotlivých zvířat, například v případě léčení kokcidiosy u savců nebo při léčení toxoplasmosy, se výhodně podávají množství od 5 do 250 mg na 1 kg tělesné hmotnosti denně, aby se dosáhlo požadovaných účinných výsledků. Přesto může být občas zapotřebí odchýlit se od udaných množství, zejména v závislosti na tělesné hmotnosti pokusného zvířete nebo v závislosti na druhu aplikační metody, avšak také vzhledem ke druhu zvířete a k jeho individuální reakci na medikament nebo na druh přípravku a na dobu nebo interval, ve kterém se aplikuje. Tak je možno v určitých

případech vystačit s menším množstvím, než je shora uvedené minimální množství, zatímco v jiných případech se musí shora uvedená horní mez překročit. Při aplikaci větších množství může být účelné rozdělit toto množství v průběhu dne na menší jednotlivé dávky.

Kokcidiostatická účinnost sloučenin, které jsou reprezentativní pro sloučeniny vzorce I vyráběné podle vynálezu, je ilustrována v tabulce 1, kde jsou uvedeny *Eimeria tenella* (kokcidiosa slepého střeva^u kuřat), *Eimeria acervulina* a *Eimeria maxima* (kokcidiosa tenkého střeva u kuřat) jako příklady účinnosti v případě kokcidiosy u drůbeže, zatímco *Eimeria falci-formus* (kokcidiosa myši) je uveden jako příklad kokcidiosy u savců.

Jestliže se například kuřata o stáří 9 až 11 dnů infikují 4000 sporulujících oocyst silně virulentních kmenů *Eimeria acervulina*, *Eimeria maxima* a *Eimeria tenella*, tj. původci choroby intestinální kokcidiosy, vyměšují neošetřená srovnávací zvířata denně 300 000 až 500 000 oocyst/g výtrusu od pátého do devátého dne po infekci. Během choroby se hmotnostní přírůstek podstatně sníží, a objevují se vážné, makroskopicky prokazatelné změny hlavně ve střevech, což mů-

že vést k vážným hemórrhagickým průjmům, a ~~kuřata~~ mohou uhynout. Při testování účinnosti proti *Eimeria acervulina*, *Eimeria maxima* a *Eimeria tenella* se sloučeniny podle vynálezu aplikují 3 dny před infekcí až 8 dnů po infekci (konec pokusu).

Počet oocyst byl určován pomocí McMasterovy komůrky (srov. Engelbrecht a spolupracovníci ~~XXX~~ "Parasitologische Arbeitsmethoden in Medizin und Veterinärmedizin", str. 172, Akademie-Verlag, Berlin (1965)).

Ošetřování v případě infekce druhem *Eimeria falciiformis* u myší, který je uveden jako příklad kokcidiosy u savců, se provádí první, druhý, třetí, šestý, sedmý a osmý den po infekci. Infekce se provádí pomocí 10 000 sporulovaných oocyst na 1 myš (hmotnost 15 g). V případě neošetřených srovnávacích zvířat dochází k masivnímu vyměšování oocyst, ke krvavým průjmům a k 30% úhynu zvířat, které byly infikovány, od sedmého dne po infekci.

Jako účinná dávka se označuje ta dávka, která zcela nebo ve značné míře zamezí vyměšování oocyst nebo/a odstraní klinické příznaky kokcidiosy včetně mortality.

Nejnižší účinné dávky, které byly za pokusných podmínek zjištěny, jsou nižší než ty dávky antikokcidiostatických léčiv, které se obvykle používají k zabránění kokcidiosy u drůbeže. Dále ~~pk~~ pak jsou sloučeniny podle vynálezu - kromě příznivého chování pokud jde o zbytky v organismu - velmi účinné proti kokcidiose u savců (tabulka 1).

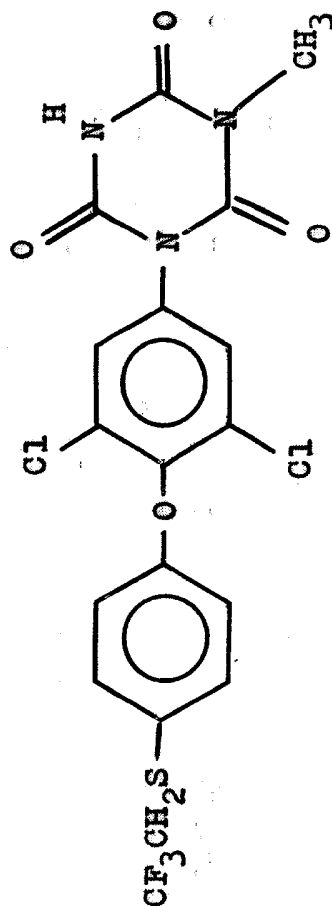
Velmi rozšířená resistance kokcidiosy vůči kokcidiostatickým prostředkům vyžaduje účinnější sloučeniny, které se odvozují od nových skupin chemických sloučenin. Také z tohoto hlediska rozšiřují a obohacují sloučeniny podle vynálezu cenným způsobem rozmanitost těchto léčiv.

Tabulka 1

Srovnání účinných minimálních dávek sloučenin podle vynálezu s účinnými minimálními dávkami dvou prostředků proti kokcidiose, které se obvykle používají v praxi

účinná látka

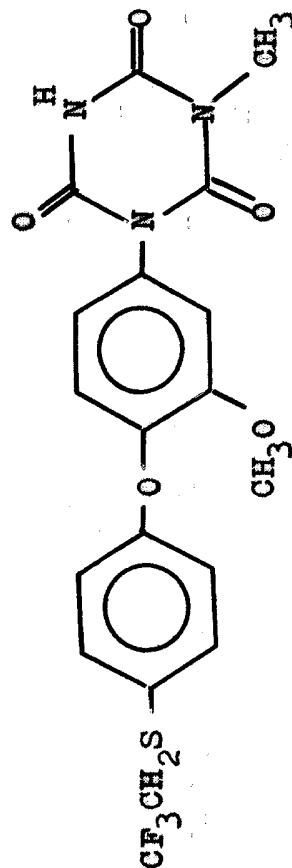
	Eimeria acervulina maxima ppm	Eimeria tenella ppm	Eimeria falciformis mg/kg
--	-------------------------------------	---------------------------	---------------------------------



25	25	50	1
----	----	----	---

pokračování tabulky 1:

účinná látka	Eimeria acervulina ppm	Eimeria maxima ppm	Eimeria tenella ppm	Eimeria falciformis mg/kg
--------------	------------------------------	--------------------------	---------------------------	---------------------------------

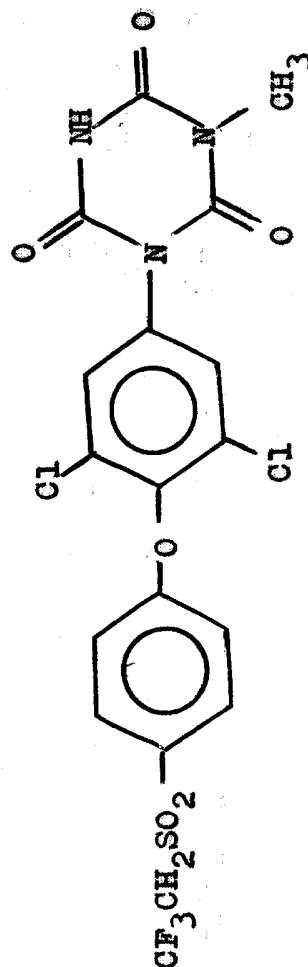


50

50

50

25



10

10

10

100

pokračování tabulky 1:

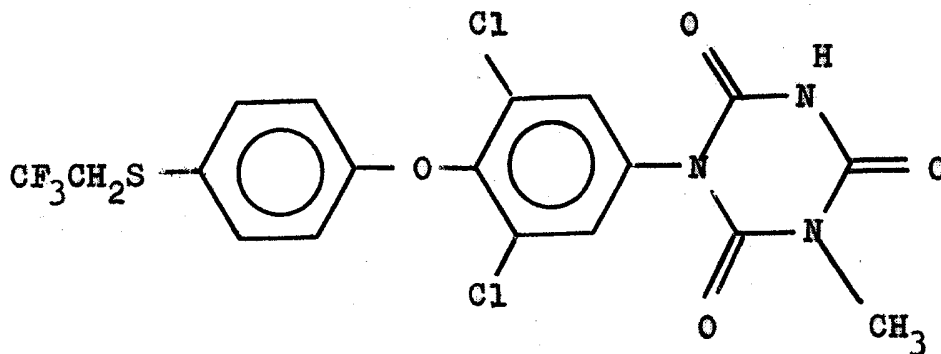
účinná látka	Eimeria acer vulina		Eimeria maxima		Eimeria tenella		Eimeria falci formis	
	ppm		ppm		ppm		mg/kg	
A	125		125		125		500	
M	50		50		75		250	

A = 1-[(4-amino-2-propyl-5-pyrimidinyl)methyl]-2-pikoliniumchlorid-hydrochlorid

M = 2-(5-ethyltetrahydro-5-(tetrahydro-3-methyl-5-(tetrahydro-6-hydroxy-6-(hydroxyethyl)-3,5-dimethylpyran-2-yl)-2-furyl)-2-furyl)-9-hydroxy-β-methoxy-α, γ, 2,8-tetramethyl-1,6-dioxaspiro-(4,5)-dekan-7-másečná kyselina

Příklady ilustrují způsob výroby účinných látek:

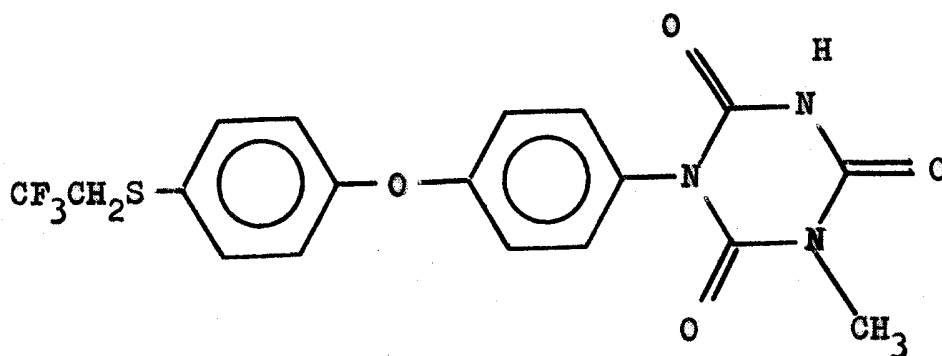
P ř í k l a d 1



K roztoku 4,25 g N-/3,5-dichlor-4-[4-(β,β,β-trifluorethylthio)fenoxy]fenyl/-N'-methyl-močoviny ve 100 ml toluenu se za míchání přikape roztok 1,16 g chlorkarbonylisokyanátu ve 2 ml toluenu. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě 20 až 30 °C a potom se vaří 3 hodiny. Po ochlazení se reakční směs odpaří ve vakuu. Přitom získaná pevná látka se překrystaluje z ethanolu a získá se 3,8 g 1-/3,5-dichlor-4-[4-(β,β,β-trifluorethylthio)fenoxy]fenyl/-3-methyl-1,3,5-triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trionu o teplotě tání 212 až 213 °C.

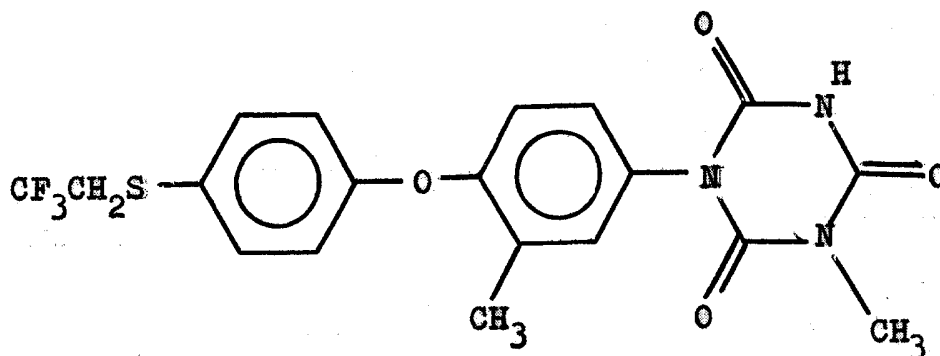
Stejným způsobem jako je popsán v příkladu 1 se vyrobí dále uvedené sloučeniny vzorce I:

1a)



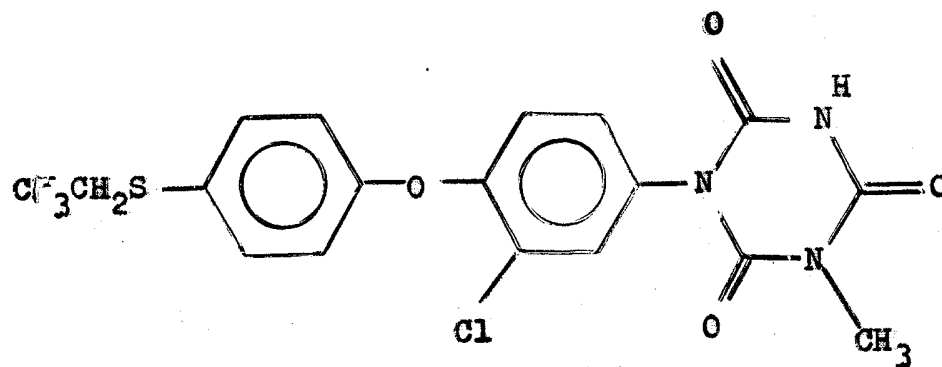
Teplota tání: 141 až 143 °C

1b)



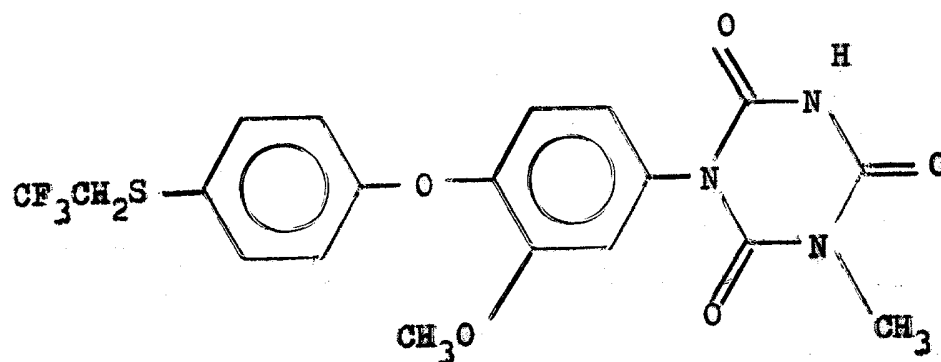
Teplota tání: 175 až 177 °C

1c)



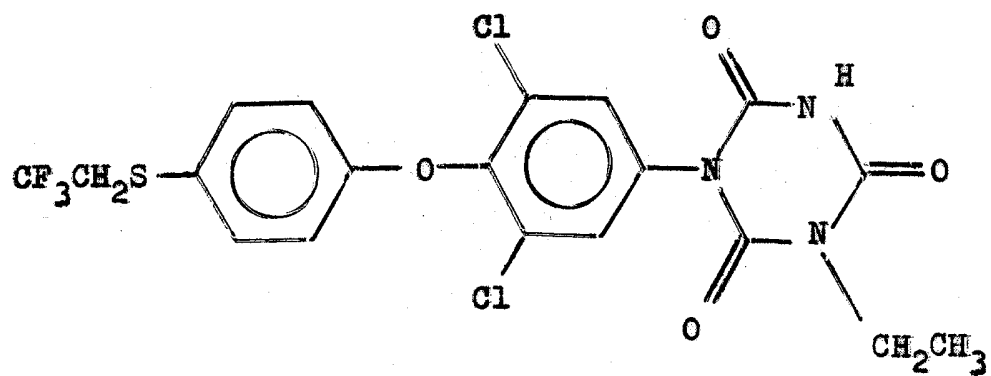
Teplota tání: 167 až 178 °C

1d)



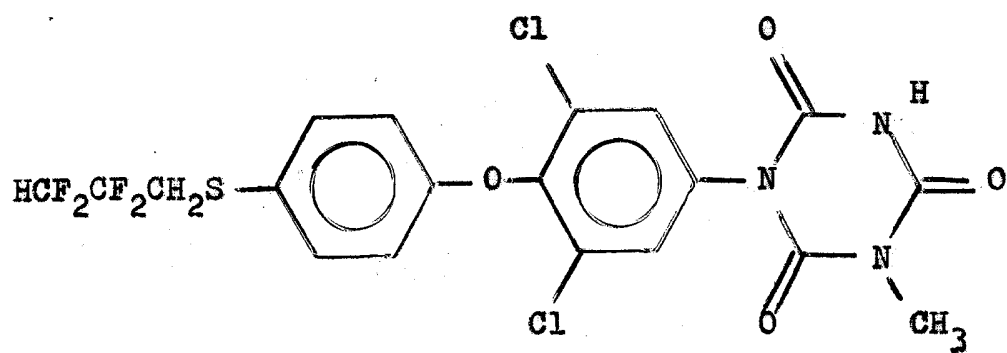
Teplota tání 187 až 189 °C.

1e)



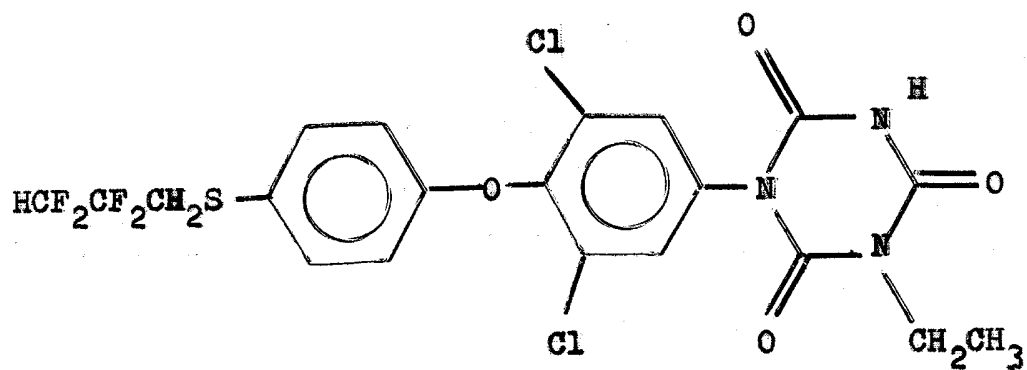
Teplota tání: 183 až 185 °C.

1f)



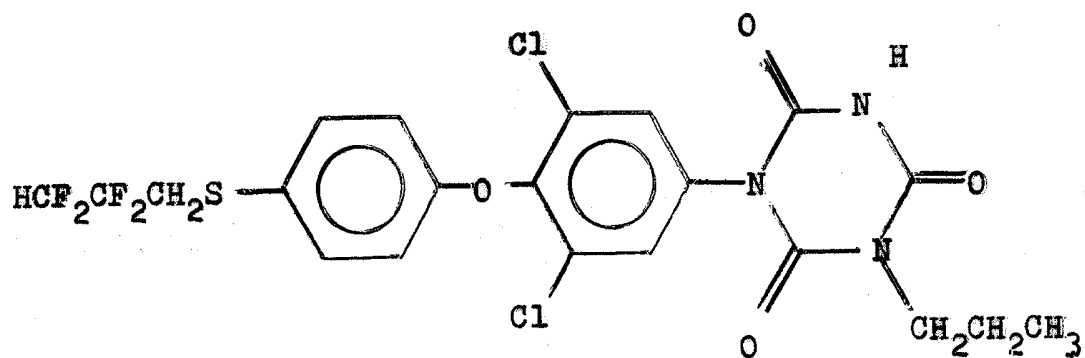
Teplota tání: 184 až 185 °C.

1g)



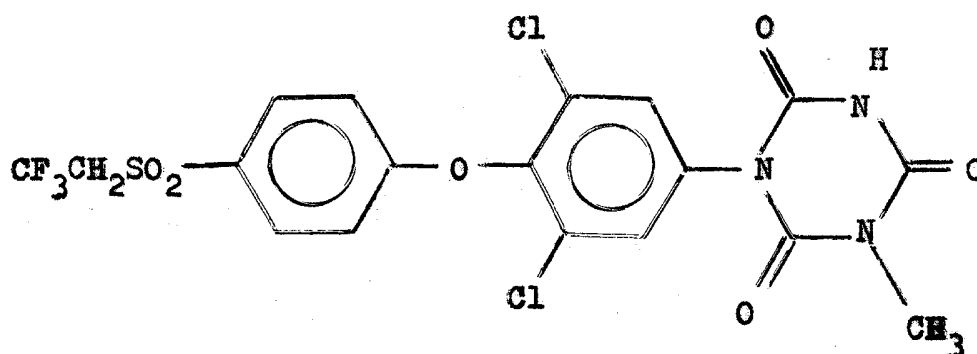
Teplota tání: 105 až 112 °C

1h)



Teplota tání: 150 až 157 °C.

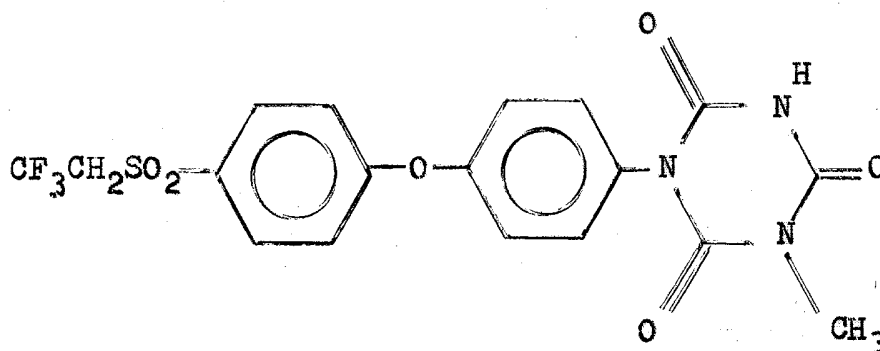
P ř í k l a d 2



K roztoku 3,8 g shora popsaným způsobem vyrobené sloučeniny 1 ve 100 ml ledové kyseliny octové se za míchání přikape při teplotě asi 20 °C 10 g 30% vodného roztoku peroxidu vodíku. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě 20 až 30 °C a potom se vaří po dobu 2 hodin.

K ochlazené reakční směsi se přidá roztok 10 g thiosíranu sodného ve 100 ml vody a směs se míchá 0,5 hodiny při teplotě místnosti, potom se směs za sníženého tlaku odpaří a potom se zbytek dobře promísí s 20 ml vody. Takto získaná pevná látka se odfiltruje, promyje se vodou, vysuší se a překrystaluje se z ethanolu. Získá se 2,5 g 1-/3,5-dichlor-4-[4-(β,β,β-trifluorethylsulfonyl)fenoxyl]-fenyl/-3-methyl-1,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5)-trionu o teplotě tání 269 až 272 °C.

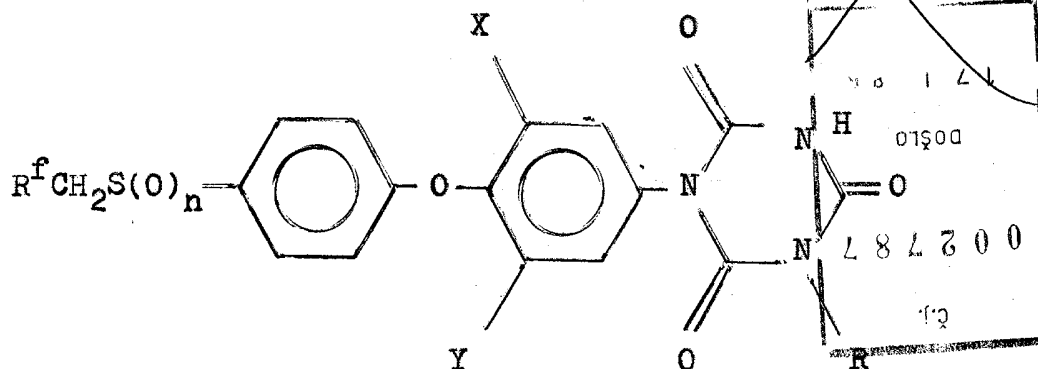
P ř í k l a d 3



K suspenzi 1,9 g N-/4-[4-(β,β,β-trifluorethylsulfonyl)fenoxy]fenyl/-N'-methylmočoviny v 10 ml 1,2-dichlorethanu se za míchání přidá roztok 0,6 g chlorkarbonylisokyanátu ve 2 ml 1,2-dichlorethanu. Reakční směs se potom vaří po dobu 5 hodin a potom se ochladí na teplotu místnosti. Pevná látka získaná po odpaření reakční směsi se překrystaluje z ethanolu, přičemž se získá 1,6 g 1-/4-[4-(β,β,β-trifluorethylsulfonyl)fenoxy]fenyl/-3-methyl-1,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-trionu o teplotě tání 209 až 213 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 1-/4-[4-(fluoralkyl-methylthio- nebo -sulfonyl)fenoxy]fenyl/-1,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-trionů obecného vzorce I



(I)

v němž

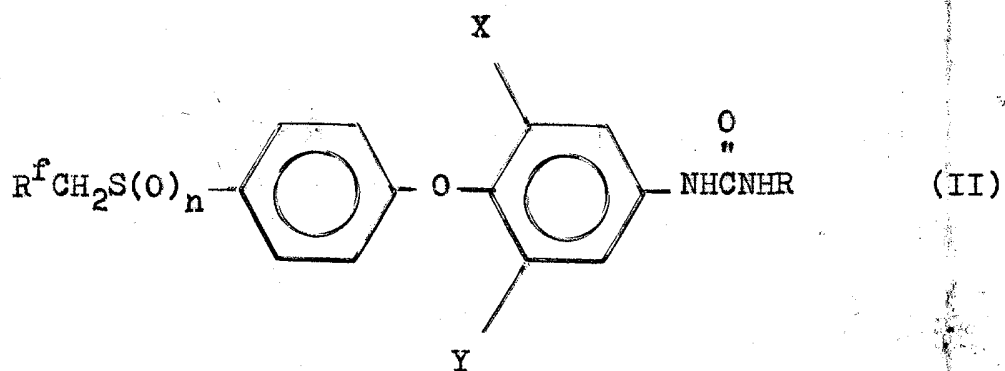
R^f znamená fluoralkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

X a Y jsou stejné nebo různé a znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo halogen,

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy
uhlíku a

n znamená celé číslo 0 nebo 2,

jakož i jejich fyziologicky použitelných solí,
vyznačující se tím, že se na derivát močoviny
obecného vzorce II



v němž

R^f , X, Y, R a n mají shora uvedené významy,
působí karbonylisokyanátem obecného vzorce III



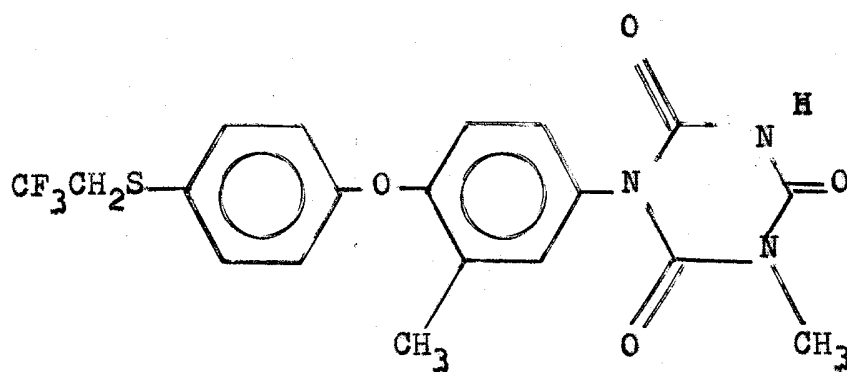
v němž

R^2 znamená halogen, alkokyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aryloxyskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku,

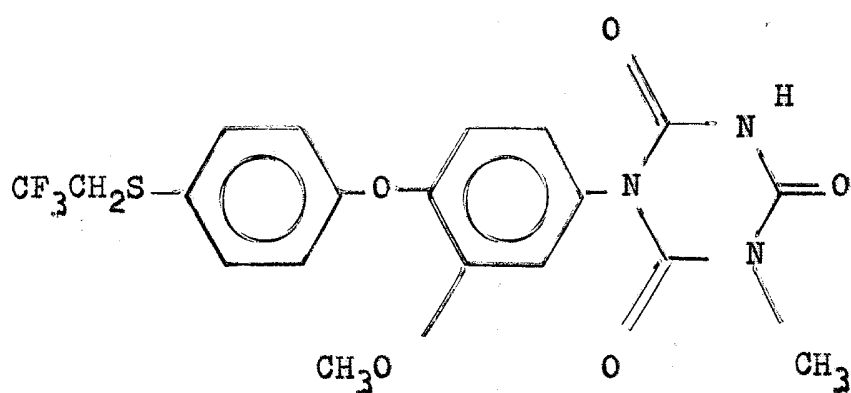
při teplotách mezi 0 a 120 °C, výhodně při 20 až 100 °C, načež se popřípadě získaná sloučenina vzorce I přemění na sůl působením solitvorné složky.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí při atmosférickém tlaku.

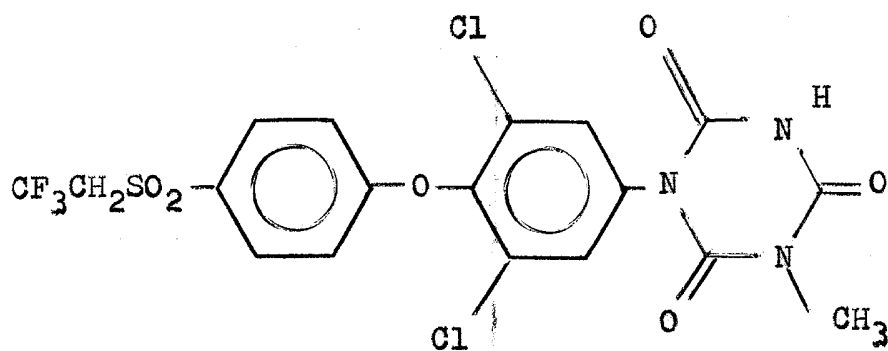
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III, za vzniku sloučeniny vzorce



4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III, za vzniku sloučeniny vzorce



5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III, za vzniku sloučeniny vzorce



PRIL
PROVNÁLEZ
URAD
17 1 85
0790
7 8 7 8 7
12

Zastupuje:

54/600/Nh