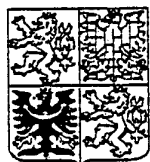


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 10090-87

(22) Přihlášeno: 29. 12. 87

(30) Právo přednosti:
30. 12. 86 HU 86/5512

(40) Zveřejněno: 12. 09. 90

(47) Uděleno: 23. 03. 94

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 18. 05. 94

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁵:
C 07 D 417/04
C 07 D 513/04

(73) Majitel patentu:

EGIS GYÓGYSZERGYÁR, Budapešť, HU;

(72) Původce vynálezu:

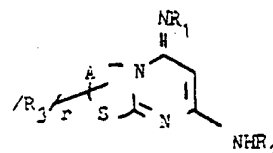
Bózsing Dániel ing. dr., Budapešť, HU;
Koványi Györgyi ing. dr., Budapešť, HU;
Berényi Edit ing. dr., Budapešť, HU;
Magyar Károly dr., Budapešť, HU;
Tuboly Sándor dr., Budapešť, HU;
Mándi Attila ing. dr., Budapešť, HU;

(54) Název vynálezu:

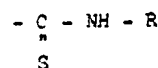
**Způsob přípravy kondenzovaných
pyrimidinových derivátů**

(57) Anotace:

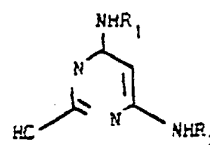
Způsob přípravy kondenzovaných pyrimidino-
vých derivátů obecného vzorce I, kde znamená
A skupinu 1,2-ethylenovou, 1,3-propylenovou,
1,4-butylenovou nebo vinylovou, R₁ atom vodí-
ku, C₁-C₅ alkanoyl, R₂ atom vodíku, C₁-C₄
alkanoyl nebo skupinu obecného vzorce /a/,
kde znamená R atom vodíku, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄
alkenyl, fenyl nebo fenyl-C₁-C₃ alkyl a R₃ atom
vodíku, C₁-C₄alkyl nebo fenyl a jejich farmace-
uticky vhodných adičních solí s kyselinou a
jejich hydrátů, při kterém se nechává reagovat
2-merkpto-4,6-diami no pyrimidin obecného
vzorce II s dihalogenovou sloučeninou obecné-
ho vzorce III, kde Y a Z znamenají halogen a
bezprostředně nebo po izolaci meziproduktu se
provádí cyklizace. Sloučeniny obecného vzorce
I mají hodnotné imunostimulační vlastnosti a
jsou použitelné při terapii.



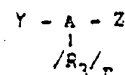
/I/



/II/



/III/



/IV/

Vynález se týká způsobu přípravy nových kondenzovaných pyrimidinových derivátů vhodných pro výrobu farmaceutických prostředků. Popisuje se také způsob výroby nových meziproductů vhodných pro přípravu uvedených kondenzovaných pyrimidinových derivátů.

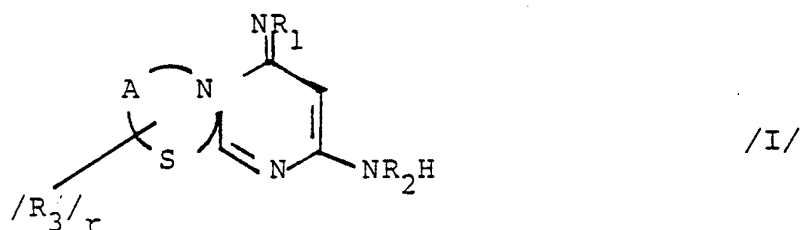
V britském patentovém spise číslo 1 072 414 se popisují deriváty thiazol[3,2-a]pyrimidinu. Uvádí se, že tyto sloučeniny působí na krevní oběh a mají sedativně uklidňující působení, diuretické, cytostatické a bakteriostatické působení, mají protizánětlivou účinnost a antipyretické (protihorečkové) působení.

V japonském spise K.Tokyo 80 64 591 se popisují dioxoderiváty thiazolo[3,2-a]pyrimidinů, které mají imunomodulační působení.

Je známo, že jedním z hlavních objektů prevence infekčních onemocnění je zvýšení účinnosti imunoprofylaxe a vytvoření homogenního imunního stavu v široké populaci. Sloučeniny, které jsou schopny stimulovat imunní systém, jsou užitečnou pomocí při těchto snahách.

Předmětem vynálezu je proto způsob přípravy nových kondenzovaných pyrimidinových derivátů, které mají zlepšenou imunostimulační účinnost.

Způsobem podle vynálezu se připravují nové kondenzované pyrimidinové deriváty obecného vzorce I



kde znamená

A skupinu vzorce

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-$,

R_1 atom vodíku nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

R_2 atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce a

$-\text{C}-\text{NH}-\text{R}$

"

S

(a)

kde znamená

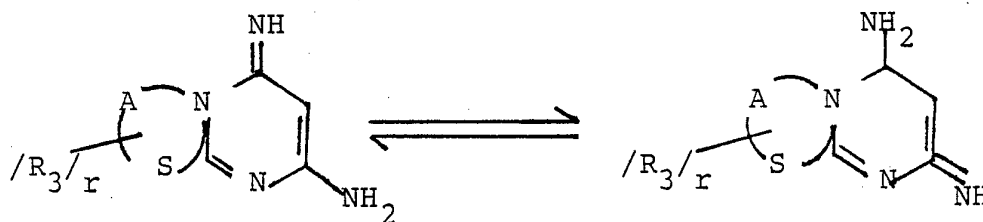
R atom vodíku, alkylovou skupinu a 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylovém podílu,

R_3 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

r 0, 1, 2, 3 nebo 4,

a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou a hydráty sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 a R_2 znamenají vždy atom vodíku, mohou být ve dvou tautomerních formách, jak je zřejmé z následujícího schéma A



/schéma A/

kde A, R_3 a r mají shora uvedený význam.

Zjistilo se, že nové sloučeniny obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu, zvyšují imunní odezvu buněk významnou měrou, působí jako stimulant imunity a jsou prosty jakékoliv neslučitelnosti s používanými vakcínami.

Výrazem "alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku" se vždy míní nasycená alifatická uhlovodíková skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem /například skupina methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová a podobné skupiny/. Výrazem "alkanoylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku" se vždy míní kyselá skupina odvozená od alifatických karboxylových kyselin s 1 až 5 atomy uhlíku /například skupina formylová, acetylová a propionylová skupina/. Výrazem "alkenylová skupina s 2 až 4 atomy uhlíku" se vždy míní alifatická uhlovodíková skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, mající olefinickou dvojnou vazbu, /například skupina vinylová, allylová, methallylová/. Výrazem "fenylalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylovém podílu" se vždy míní například skupina benzylová nebo β -fenylethylová. Symbol "A" znamená skupinu 1,2-ethylenovou, 1,3-propylenovou, 1,4-butylenovou nebo skupinu vinylovou.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde A znamená skupinu 1,2-ethylenovou nebo 1,3-propylenovou, R_4 znamená atom vodíku nebo skupinu methylovou, r znamená číslo 1, R_1 a R_3 znamená atom vodíku a R_2 znamená atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce /a/, kde R znamená skupinu ethylovou a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami mají obzvláště hodnotné farmaceutické vlastnosti.

Jakožto obzvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I se uvádějí:

7-amino-5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin,

8-amino-6-imino-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]thiazin,

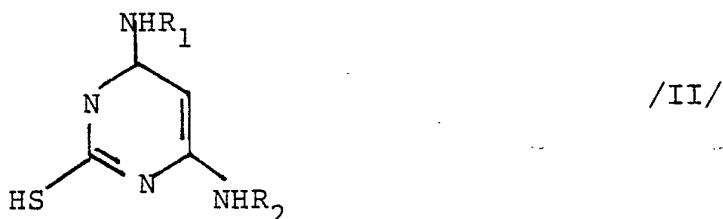
8-amino-6-imino-3-methyl-2H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]thiazin,

N-ethyl-N'-/5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-yl/-
-thiomočovina

a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

Farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami se mohou připravovat ze sloučenin obecného vzorce I reakcí s anorganickými nebo s organickými kyselinami. /Těmito solemi mohou být například hydrohalogenidy jako hydrochloridy nebo hydrobromidy, uhličitany, hydrogenuhličitany, sulfáty, acetáty, fumaráty, maleáty, citráty, askorbáty a podobné soli/.

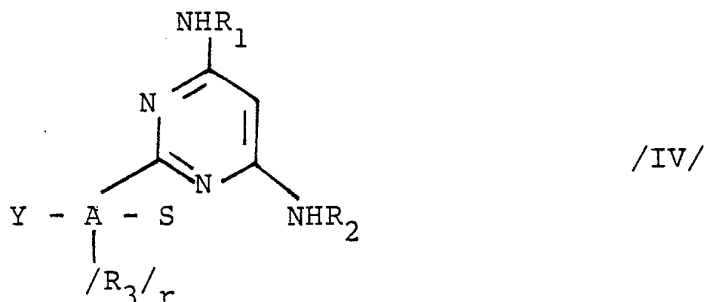
Sloučeniny obecného vzorce I, jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami a jejich hydráty se způsobem podle vynálezu připravují tak, že se nechává reagovat 2-merkpto-4,6-di-aminopyrimidin obecného vzorce II



kde R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, s dihalogenovou sloučeninou obecného vzorce III



kde Y znamená atom halogenu, s výhodou bromu, Z znamená atom halogenu, a výhodou chloru nebo bromu a A, R_3 a r mají shora uvedený význam, a bezprostředně nebo po izolaci meziprojektu obecného vzorce IV



kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, se provádí cyklizace a popřípadě se získaná sloučenina obecného vzorce I převádí na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou, nebo se uvolňuje volná zásada obecného vzorce I z adiční soli s kyselinou a popřípadě se sloučenina obecného vzorce I nebo její adiční sůl s farmaceuticky vhodnou kyselinou, převádí na hydrát.

Reakce 2-merkapt-4,6-diaminopyrimidinu obecného vzorce II s dihalogenovou sloučeninou obecného vzorce III se provádí v inertním organickém rozpouštědle. Jako rozpouštědla se může použít například dialkylamidu /například dimethylformamidu/, dialkylsulfoxidu /s výhodou dimethylsulfoxidu/, alifatického alkoholu /například ethanolu a isopropanolu/, chlorovaného alifatického uhlovodíku /například chloroformu, chloridu uhličitého, methylenchloridu/, aromatického uhlovodíku /například benzenu, toluenu nebo xylenu, alifatického etheru /například diethyletheru, tetrahydrofuranu, dioxanu/, alifatického uhlovodíku /například hexanu nebo benzinu/ nebo alifatického ketonu /například acetonu nebo methylethylketonu/ nebo směsi alespoň dvou shora uvedených rozpouštědel. Je obzvláště výhodné použít jako rozpouštědla dimethylformamidu. Reakce se může provádět v přítomnosti prostředku vážícího kyselinu. K tomuto účelu se může použít například alkalického uhličitanu /například uhličitanu sodného nebo draselného/, alkalického hydrogenuhličitanu /například hydrogenuhličitanu sodného nebo draselného/, alkalického hydroxidu /například hydroxidu sodného nebo draselného/, hydroxidu kovu alkalické zeminy /například hydroxidu vápenatého/ nebo terciálního aminu /například pyridinu, triethylaminu nebo jiného trialkylaminu. Jako obzvláště vhodný prostředek k vázání kyseliny se uvádějí uhličitany sodný a uhličitany draselný.

Výchozích látek obecného vzorce II a III se může použít v ekvimolárních množstvích nebo se dihalogenové sloučeniny obecného vzorce III může použít v mírném nadbytku, přibližně v množství 0,1 až 0,5 mol.

Reakční teplota závisí na reaktivitě výchozích látek. Obecně se může pracovat při teplotě místnosti až při teplotě varu reakční směsi; s výhodou se reakce provádí při teplotě 70 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou obecně izolovat z reakční směsi ve formě adiční sole s kyselinou, s výhodou ve formě hydrobromidu, stejně dobře však i ve formě jiných farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami.

Je také možno jako meziprodukt získanou sloučeninu obecného vzorce IV, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, izolovat z reakční směsi. V takovém případě se reakce provádí také v inertním organickém rozpouštědle a v přítomnosti prostředku vážícího kyselinu. Používá se stejných rozpouštědel a prostředků vážících kyselinu, jako je shora uvedeno. Meziprodukty obecného vzorce IV se však získají při nižší teplotě. S výhodou se může postupovat při teplotě 30 až 50 °C a především při teplotě 40 °C. Za této podmínky je však reakční doba vytváření sloučeniny obecného vzorce IV delší a její následná cyklizace probíhá déle. Reakční doba závisí na reaktivitě výchozích látek a na teplotě a je obecně 10 až 20 hodin. Cyklizace získané sloučeniny obecného

vzorce IV se může provádět při vyšší teplotě, s výhodou při teplotě přibližně 50 °C až při teplotě varu reakční směsi.

Reakční směs se potom zpracovává o sobě známými způsoby.

Sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 a/nebo R_2 znamenají atom vodíku, se může acylovat karboxylovou kyselinou obecného vzorce V

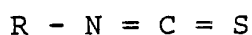


/V/

kde R_5 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo jejím reaktivním derivátem. Jako reaktivního derivátu se s výhodou používá anhydridu, halogenidu nebo esteru kyseliny. Acylace se provádí o sobě známým způsobem. Pokud se acylace provádí chloridem kyseliny, může se s výhodou do reakční směsi přidávat prostředek k vázání kyseliny. K tomuto účelu se může používat například alkalického uhličitanu, alkalického hydrogenuhličitanu, alkalického hydroxidu nebo triethylaminu. Pokud se jako acylačního prostředku použije anhydridu kyseliny, má jeho nadbytek úlohu reakčního prostředí a reakce se může provádět v přítomnosti organického rozpouštědla. Pokud se použije volné karboxylové kyseliny obecného vzorce V, může se acylace s výhodou provádět v přítomnosti dehydratačního činidla /například dicyklohexylkarbodiimidu/. Acylace se může provádět obecně při teplotě 10 °C až při teplotě varu reakční směsi v závislosti na reaktivitě výchozích látek.

Při tomto způsobu se jedna nebo dvě acylové skupiny zavádějí do molekuly /to znamená, že se aminoskupina a/nebo iminoskupina vázaná na pyrimidinové jádro acyluje/ v závislosti na množství používaného acylačního činidla.

Sloučenina obecného vzorce, kde R_2 znamená atom vodíku, se může nechat reagovat s isothiokyanátem obecného vzorce VI



/VI/

kde R má shora uvedený význam, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, kde R_2 znamená skupinu a/. Tato reakce se může provádět v inertním organickém rozpouštědle při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi. Isokyanátu obecného vzorce VI se může používat ve množství 1 až 1,5 molárních ekvivalentů v závislosti na aminosloučenině obecného vzorce I.

Získané sloučeniny obecného vzorce I se na své adiční soli s farmaceuticky vhodnými kyselinami převádějí o sobě známými způsoby. Tak se může sloučenina obecného vzorce I nechávat reagovat s odpovídající anorganickou nebo organickou kyselinou v inertním organickém rozpouštědle.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou uvolňovat z adičních solí s kyselinami zpracováním zásadou o sobě známým způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami mohou vytvářet hydráty. Tyto hydráty se mohou získat buď přidáním vody do sloučeniny obecného vzorce I, nebo do její adiční soli s kyselinou nebo se mohou spontánně vytvořit v důsledku hygroskopického chování bezvodé sloučeniny obecného vzorce I.

Meziprodukty obecného vzorce IV, kde znamená

A skupinu vzorce

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-$,

r 0, 1, 2, 3 nebo 4

R₁ atom vodíku nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

R₂ atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce a/

kde znamená

R atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylovém podílu a

R₃ atom vodíku a

Y atom halogenu,

a jejich adiční soli se připravují tak že se nechává reagovat 2-merkpto-4,6-diaminopyrimidin obecného vzorce II, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, s dihalogenovou sloučeninou obecného vzorce III, kde Y znamená atom halogenu, s výhodou atom bromu, Z atom halogenu, s výhodou chloru nebo bromu a A, R₄ a r mají shora uvedený význam, a popřípadě se takto získaná sloučenina obecného vzorce IV převádí na svoji adiční sůl s kyselinou.

Tyto izolované meziprodukty se potom mohou cyklizovat na sloučeninu obecného vzorce I.

2-Merkpto-4,6-diaminopyrimidiny, používané jakožto výchozí látky, jsou o sobě známé sloučeniny a mohou se připravovat modifikovaným způsobem syntézy podle Traube /W. Traube, Ann. 331, 64, 1904/.

Výchozí látky obecného vzorce III, V, VI jsou o sobě známé sloučeniny a jsou obchodně dostupné.

Sloučeniny obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu, mají hodnotné imunostimulační vlastnosti. V posledním desetiletí se dostává do popředí exogenní řízení imunního systému, řízení jeho hyperfunkce nebo nedostatečnosti a zároveň se věnuje značná pozornost podrobnému poznání imunologických procesů. Z mikrobiologického hlediska se imunitou míní ochrana organismu proti patogenním organismům jako bakteriím, virům, houbám nebo parazitům a proti jejich toxickým produktům. Současný stav imuni-

ty a jeho vytvoření jsou vždy ovlivňovány vedle genetických vlastností biologickým působením okolí. Buňky imunního systému pracují podle přesně definovaného "rozdělení práce", to je, některé rozpoznávají cizí materiály /antigeny/, jiné produkují protilátky nebo se diferencují na reaktivní imunocity a některé koordinují a řídí vztahy mezi definovanými skupinami buněk. Imunitu lze tedy charakterizovat skutečností, že organismus rozpoznává cizí materiály a že je schopen produkovat imunitní odezvu proti nim přísně stanovenou celulární interakcí.

Z hlediska předcházení nakažlivých chorob je tak zvaná "aktivní imunita" vytvořená uměle očkováním mimořádně významná vnášením "oslabené" varianty patogenních mikroorganismů, usmrčených mikroorganismů patogenních nebo jejich toxinů do organismu.

Imunologické působení vakcin aplikovaných v rámci imuno-profylaxe je spíše různé. V případě určitých vakcin se může dosáhnout i dlouhodobé imunity, některé zaručují imunitu jeden až dva roky a velmi významná část vakcin zajišťuje imunitu pouze několik měsíců.

Poznatky za poslední desetiletí a praktická aplikace materiálů modifikujících nebo stimulujících imunitu vedly ke slibným výsledkům a pokrokům se zřetelem na úpravu imunologické nedostatečnosti organismu a k podpoře účinnosti vakcin majících pouze slabé imunogenní působení.

Tento vývoj je mimořádně významný v oboru veterinární vědy, protože vytvoření imunologické homogenity v populaci velkých zvířat je jedním ze základních požadavků pro dosažení cíle, aby vykazovala produkci odpovídající její genetické kapacitě.

Při experimentálním studiu stimulace imunity v případě určitých sloučenin se zjistilo, že sloučeniny obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu, příznivě ovlivňují celulární chránící schopnost organismů a jejich prospěšným použitím se může zvýšit imunogenní působení některých typů vakcin viru oparu majících pouze slabé imunogenní působení /například vakciny používané proti Aujeszkyho nemoci/.

Výsledky stimulačního imunitního působení sloučenin obecného vzorce I, získané při modelových zkouškách na myších a vepřích, jsou uvedeny v tabulce 1 a 2.

Tabulka 1

Modelové zkoušky na myších

Zkoušená sloučenina podle příkladu 0,1 mg/myš	Vakcina	Počet zvířat	RCF	CT
2	Ay. zeslabená	80	6-20/4-12	18-8/8-6
	Ay. inakt.	80	3-17/3-9	7-16/6-8
5	Ay. zeslabená	50	5-15/5-10	8-5/7-4
7	Ay. zeslabená	50	7-21/5-11	18-10/7-4
3	B ₁₉	160	12-23/6-12	21-6/9-6
12	Ay. zeslabená	50	4-20/3-10	14-6/6-4

Poznámka: V čitateli jsou uvedeny hodnoty vzorků odebraných ze zvířat ošetřených vakcinou kombinovanou se zkoušenou sloučeninou v 1., 3. a 4. týdnu, ve jmenovateli jsou hodnoty vzorků odebraných ze zvířat ošetřených pouze vakcinou; všechny hodnoty se uvádějí v procentech.

Vysvětlivky: RCF = vývoj imunoriset

CT = cytotoxické reakce

Tabulka 2

Modelové zkoušky na vepřích

Zkoušená sloučenina	Vakcina	Počet zvířat	RCF	CT
podle příkladu	zeslabená	10	14-24/6-14	18-13/5-11
2	inaktivní	10	5-26/4-15	5-21/4-11
5 mg/vepře				

Vysvětlivky: viz tabulka 1

Pro reakce periferních lymfocytů in vitro použito následujících zkušebních metod:

Separace lymfocytů

Leukocyty se oddělí od vzorků krve ošetřených heparinem jako antikoagulantem podle Ficoll Paque. Hustota buněk se nastaví na 10⁶/ml v Hankově roztoku obsahujícím 10 % zárodečného séra. Ze suspenze buněk se odměří vždy 1,5 ml v Leightonově trubce a doplní se antigeny v soulase se zkouškami.
Vývoj imunoriset /RCF/

Po odpovídajícím předběžným zpracování se 3% roztok ovčích červených krvinek adsorbuje na antigenech Boiven. Vnese se 0,1 ml takto ošetřených červených krvinek do Leightonovy trubice a po 16 měsíční inkubaci se ve vybraných vzorcích mikroskopicky hodnotí rosetový vývoj buněk.

Cytotoxické reakce/CT/

Zkouška se provádí v allogenním systému. Do suspenze ovčích červených krvinek se přidá 0,1 ml suspenze lymfocytů s hustotou buněk 10^6 /ml, senzitivovaných antigeny. Stanoví se hodnota cytotoxické kapacity na bázi hemolyzy, ke které dochází po šestnácti-hodinové inkubaci a měření se provádí na zařízení Spekol při 540 nm. Velikost reakce se vyjadřuje jako poměr ke kontrolní zkoušce.

Jak ukazují hodnoty v tabulce, neovlivňují zkoušené sloučeniny význačně blastogenezi lymfocytů, avšak zvyšují buněčnou imunitní reakci, což se může indikovat v imunoinduktivní fázi 8 až 11 procentním vzrůstem hodnoty RCF a 10 až 12 procentním vzrůstem hodnoty CT.

Při srovnání účinnosti sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu, se sloučeninami označovanými TEI-3096, popsány v publikaci "Drugs of the Future /1984, 9, 591/ je rozdíl založen na skutečnosti, že TEI-3096 aktivují pouze potlačovací buňky T, zatímco sloučeniny obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu, podporují aktivitu T-umrtvovacích lymfocytů /T-killer lymphocytes/ a aktivitu tak zvané buňky lymfocyt-K, čímž se zvyšuje cytotoxická kapacita celulárního imunizačního systému.

Také se připravují farmaceutické prostředky obsahující jako účinnou látku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, připravenou způsobem podle vynálezu nebo její farmaceuticky vhodnou sůl nebo hydrát sloučeniny obecného vzorce I nebo její sůl ve směsi se vhodnými pevnými nebo kapalnými farmaceutickými nosiči.

Farmaceutické prostředky se mohou připravovat o sobě známými způsoby pro výrobu prostředků, působících na imunitní systém. Tak se může zavádět vakcína a sloučenina obecného vzorce I různými způsoby do organismu. Může se také používat sloučeniny obecného vzorce I ve formě vnesené do vakcíny.

Následující příklady praktického provedení vynález nijak neomezují.

Denní dávka sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu, kolísá v širokých mezích. Denní parenterální množství je obecně přibližně 0,1 až 30 mg/kg, s výhodou přibližně 0,3 až 15 mg/kg a zvláště asi 1 až 2 mg/kg hmotnosti vepře. Účinná látka se může s výhodou vnášet do vakcín a vstříkovat do svalu. Shora uvedené dávky jsou však toliko informativního charakteru a podávané dávky mohou být jak větší, tak menší než shora uvedeno.

I. Sloučeniny obecného vzorce IV

Příklad 1

E-2-/2-Bromvinyl/-thio-4,6-diaminopyrimidin

Směs 14,2 g /0,1 mol/ 2-merkapt-4,6-diaminopyrimidinu, 20,4 g /0,11 mol/ 1,2-dibromethylen /cis + trans/, 200 ml dimethylformamidu a 13,8 g /0,1 mol/ uhličitanu draselného se míchá při teplotě 45 °C po dobu 17 hodin, potom se reakční směs vlije do 1 000 ml vody. Vysrážené krystaly se odfiltrují, promyjí se vodou a vysuší se. Tak se získá 11,0 g E-2-/2-bromvinyl/-thio-4,6-diaminopyrimidinu ve výtěžku 44,5 %, o teplotě tání 184 až 186 °C.



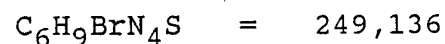
Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	29,16 %	29,99 %
H	2,85 %	3,00 %
N	22,67 %	21,91 %
S	12,97 %	12,83 %
Br ⁻	32,34 %	32,32 %

II. Sloučeniny obecného vzorce I

Příklad 2

7-Amino-5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazol-[3,2-a]pyrimidinhydrobromid

Směs 14,2 g /0,1 mol/ 2-merkapt-4,6-diaminopyrimidinu, 6 g /0,115 mol/ ethylenbromidu /1,2-dibromethylen/, 200 ml dimethylformamidu a 13,8 g /0,1 mol/ uhličitanu draselného se míchá při teplotě 70 °C po dobu pěti hodin. Reakční směs se ochladí, vysrážený produkt se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se. Tak se získá 23,6 g 7-amino-5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazol-[3,2-a]pyrimidinhydrobromidu ve výtěžku 95 %, o teplotě tání 300 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	28,93 %	28,88 %
H	3,64 %	3,68 %
N	22,49 %	22,66 %
S	12,87 %	12,70 %
Br ⁻	32,07 %	32,08 %

LD₅₀ suspenze v CMC v případě myši >2 000 mg/kg

Příklad 3

8-Amino-6-imino-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido-[2,1-b]-[1,3]-thiazinhydrobromid

Způsob A

Jako podle příkladu 1 se nechává reagovat 14,2 g /0,1 mol /2-merkpto-4,6-diaminopyrimidinu a 23,2 g /0,115 mol/ 1,3-di-brompropanu. Reakční směs se zpracuje podle příkladu 1. Získá se 23,7 g 8-amino-6-imino-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido-[2,1-b]-[1,3] thiazinhydrobromidu, ve výtěžku 90 %, o t.t. nad 300 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	31,95 %	32,38 %
H	4,21 %	4,24 %
N	21,29 %	21,10 %
S	12,18 %	12,04 %
Br ⁻	30,36 %	30,76 %

Způsob B

Nechává se reagovat 14,2 g /0,1 mol/ 2-merkpto-4,6-diamino-pyrimidinu a 15,8 g /0,1 mol/ 1,3-chlorbrompropanu obdobným způsobem jako podle příkladu 1. Reakční směs se zpracuje způsobem podle příkladu 1. Tak se získá 17,1 g 8-amino-6-imino-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido-[2,1-b]-[1,3]thiazinhydrobromidu, ve výtěžku 65 %, o teplotě tání nad 300 °C.

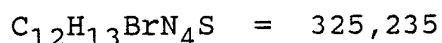


Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	31,95 %	33,18 %
H	4,21 %	4,52 %
N	21,29 %	21,88 %
S	12,18 %	12,10 %
Br ⁻	30,36 %	30,85 %

Příklad 4

7-Amino-2-fenyl-5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazolo-[3,2-a]-pyrimidinhydrobromid

Směs 14,2 g /0,1 mol/ 2-merkapto-4,6-diaminopyrimidinu, 30,4 g /0,115 mol/ /1,2-dibromethyl/benzenu, 200 ml dimethylformamidu a 13,8 g /0,1 mol/ uhličitanu draselného se míchá při teplotě 45 °C po dobu šest hodin. Reakční směs se ochladí, vysrážená látka se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se. Tak se získá 26,0 g 7-amino-2-fenyl-5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazolo-[3,2-a]pyridinhydrobromidu, ve výtěžku 80 %, o teplotě tání nad 300 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	44,32 %	44,52 %
H	4,03 %	4,04 %
N	17,23 %	17,10 %
S	9,85 %	9,81 %
Br ⁻	24,57 %	25,05 %

Příklad 5

8-Amino-6-imino-3-methyl-2H,6H-pyrimido-[2,1-b]-[1,3]-thiazinhydrobromid

Nechává se reagovat 14,2 g /0,1 mol/ 2-merkapto-4,6-diaminopyrimidinu a 19,7 g /0,115 mol/ 2-methyl-1,3-chlorbromopropanu způsobem jako podle příkladu 1. Reakční směs se zpracuje způsobem popsaným v příkladu 1. Tak se získá 18 g 8-amino-6-imino-3-methyl-2H,6H-pyrimido-[2,1-b]-[1,3]thiazinhydrobromidu, ve výtěžku 65 %, o teplotě tání nad 300 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	34,67 %	34,68 %
H	4,73 %	4,80 %
N	20,21 %	19,96 %
S	11,57 %	11,40 %
Br ⁻	28,83 %	29,39 %

Příklad 6

7-Amino-5-imino-3-methyl-2H,5H-thiazolo-[3,2-a]pyrimidinhydrobromid

Nechává se reagovat 14,2 g /0,1 mol/ 2-merkapto-4,6-diamino-

pyrimidinu a 23,2 g /0,115 mol/ 1,2-dibrompropanu způsobem obdobným jako podle příkladu 1. Reakční směs se zpracovává způsobem podle příkladu 1. Tak se získá 15,8 g 7-amino-5-imino-3-methyl-2H, 5H-thiazolo-[3,2-a]pyrimidinhydrobromidu, ve výtěžku 60 %, o teplotě tání nad 300 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	31,95 %	32,50 %
H	4,21 %	4,47 %
N	21,29 %	21,24 %
S	12,18 %	11,97 %
Br ⁻	30,36 %	30,79 %

Příklad 7

N-Ethyl-N'-/5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazolo-[3,2-a]pyrimidin-7-yl /thiomočovinohydrochlorid

Do suspenze 26,5 g /0,1 mol/ 7-amino-5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazolo-[3,2-a]pyrimidinhydrokarbonátdihydrátu a 140 ml ethanolu se přidá 11,3 g /0,13 mol/ ethylisokyanátu. Reakční směs se udržuje na teplotě varu po dobu 90 minut, potom se ochladí, sraženina se odfiltruje, promyje se ethanolem a vysuší se. Tak se získá 23 g N-ethyl-N'-/5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-yl/thiomočoviny ve výtěžku 90 %.

Rozpustí se 12,8 g /0,05 mol/ shora připravené báze v 80 ml acetonu, potom se přidá ethanol obsahující ekvimolární množství hydrogenchloridu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny, zfiltruje se, promyje se acetonem a vysuší se. Tak se získá 14,6 g žádané soli ve výtěžku 100 %, o teplotě tání nad 360 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	37,04 %	37,88 %
H	4,83 %	4,93 %
N	24,00 %	23,70 %
S	21,97 %	21,95 %
Cl ⁻	12,15 %	12,10 %

Příklad 8

7-Amino-5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazolo-[3,2-a]pyrimidinhydrogenkarbonátdihydrát

Do roztoku 224 g hydrogenuhličitanu sodného a 2 500 ml vody se vnese 24,9 g 0,1 mol/ 7-amino-5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazolo-[3,2-a]pyrimidinhydrobromidu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 8 hodin, zfiltruje se, promyje se vodou a usuší se. Tak se získá 17,2 g 7-amino-5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazolo-[3,2-a]pyrimidinhydrogenkarbonátdihydrátu, ve výtěžku 75 %, o teplotě tání 146 až 148 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	31,70 %	32,68 %
H	4,94 %	4,70 %
N	21,12 %	20,69 %
S	12,9 %	12,18 %

Příklad 9

8-Amino-6-imino-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido-[2,1-b]thiazinhydrogenkarbonátdihydrát

Zpracuje se 26,3 g /0,1 mol/ 8-amino-6-imino-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido-[2,1-b]thiazinhydrobromidu způsobem podle příkladu 8. Tak se získá 17 g žádané soli, ve výtěžku 70 %, o teplotě tání 196 až 198 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	34,40 %	35,65 %
H	5,41 %	5,52 %
N	20,06 %	19,57 %
S	11,48 %	11,32 %

Příklad 10

7-Amino-5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazolo-[3,2-a]pyrimidindiacetát

Míchá se 5,3 g /0,02 mol/ 7-amino-5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazolo-[3,2-a]pyrimidinhydrogenkarbonátdihydrátu v 30 ml kyse-
liny octové po dobu šesti hodin. Roztok se odpaří, zbylé krystaly

se suspendují v ethanolu, suspenze se zfiltruje a vysuší se. Tak se získá 3,6 g žádané sloučeniny ve výtěžku 59,5 %, o teplotě tání 158 až 160 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	43,70 %	43,68 %
H	6,00 %	5,97 %
N	18,53 %	18,17 %
S	10,60 %	10,56 %

Příklad 11

7-Amino-5-imino-5H-thiazolo-[3,2-a]pyrimidinhydrobromidhydrát

Roztok 12,35 g /0,05 mol/ E-2-/2-bromvinyl/thio-4,6-diaminopyrimidinu a 50 ml dimethylformamidu se míchá při teplotě 150 °C po dobu 20 minut. Roztok se ochladí na teplotu 0 °C, sraženina se odfiltruje, promyje se isopropanolem a vysuší se. Tak se získá 9,5 g žádané sloučeniny ve výtěžku 72 %, o teplotě tání nad 300 °C.



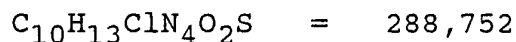
Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	27,18 %	27,27 %
H	3,42 %	3,31 %
N	21,18 %	20,32 %
S	12,09 %	11,75 %
Br ⁻	30,14 %	30,84 %

Příklad 12

7-Acetylamino-5-acetylimino-2,3-dihydro-5H-thiazolo-[3,2-a]-pyrimidinhydrochlorid

Směs 26,5 g /0,1 mol/ 7-amino-5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazolo-[2,3-a]pyrimidinhydrogenkarbonátdihydrátu a 260 ml acethydridu se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny. Reakční směs se ochladí a sraženina se odfiltruje. Tak se získá 17,7 g 7-acetylamino-5-acetylimino-2,3-dihydro-5H-thiazolo-[3,2-a]pyrimidinu ve výtěžku 70 %.

12,6 g /0,05 mol/ shora uvedené zásady se rozpustí ve 210 ml ethylacetátu, potom se přidá isopropanol obsahující ekvimolární množství hydrogenchloridu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny, zfiltruje se, promyje se ethylacetátem a vysuší se. Tak se získá 13,0 g žádané soli ve výtěžku 90 %, o teplotě tání nad 300 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	41,59 %	42,22 %
H	5,54 %	4,60 %
N	19,40 %	19,25 %
S	11,10 %	10,96 %
Cl ⁻	12,28 %	12,42 %

Příklad 13

9-Amino-7-imino-2,3,4,5-tetrahydro-7H-thiazepino-[1,3]-[3,2-a]pyrimidinhydrobromid

Směs 14,2 g /0,1 mol/ 2-merkpto-4,6-diaminopyrimidinu, 24,8 g /0,15 mol/ 1,4-dibrombutanu, 200 ml dimethylformamidu a 13,8 g /0,1 mol/ uhličitanu draselného se míchá při teplotě 80 °C po dobu 11 hodin. Vysrážená anorganická sůl se odfiltruje, reakční směs se vyčeří, odpaří se a ochladí se na teplotu 10 °C.

Vysrážený produkt se odfiltruje, promyje se isopropanolem a vysuší se. Tak se získá 23,3 g žádané sloučeniny ve výtěžku 84 %. Popřípadě se produkt může překrystalovat z desetinasobného množství 50% vodného ethanolu. Teplota tání je 283 až 284 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	34,66 %	34,65 %
H	4,73 %	4,76 %
N	20,21 %	19,58 %
S	11,57 %	11,35 %
Br ⁻	28,83 %	28,19 %

Příklad 14

N-Allyl-N'-/5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazolo-(3,2-a]pyridin-7-yl/thiomočovina

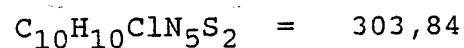
Směs 26,5 g /0,1 mol/ 7-amino-5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazo-

lo-[3,2-a]pyrimidinhydrogenkarbonátdihydrátu a 14,87 g /0,15 mol/ allylisothiokyanátu v 200 ml ethanolu se udržuje ve varu po dobu jedné a půl hodiny. Po ukončení reakce se reakční směs ochladí na teplotu 10 °C, produkt se odfiltruje, promyje se studeným ethanolem a vysuší se. Tak se získá 25,75 g žádané sloučeniny ve výtěžku 96,32 %. Překrystalováním produktu ze 420 ml směsi dimethylformamidu a vody v poměru 4 : 1 se získá 21,4 g žádaného produktu o teplotě tání 225 až 226 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	44,92 %	45,70 %
H	4,90 %	5,10 %
N	26,19 %	26,25 %
S	23,98 %	23,30 %

Do suspenze 13,37 g /0,05 mol/ shora uvedené zásady ve 100 ml isopropanolu se po kapkách za stálého míchání přidá směs isopropanolu obsahující ekvimolární množství chlorovodíku; přidávání se provádí při teplotě 10 °C. Reakční směs se míchá při uvedené teplotě po dobu dvou hodin, zfiltruje se, promyje se malým množstvím studeného isopropanolu a vysuší se. Tak se získá 15,19 g hydrochloridu žádané sloučeniny ve výtěžku 100 %, o teplotě tání 186 až 187 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	39,53 %	39,47 %
H	4,64 %	4,58 %
N	23,05 %	22,95 %
S	21,11 %	21,15 %
Cl ⁻	11,67 %	11,70 %

Příklad 15

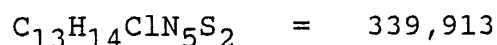
N-Fenyl-N'-/5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazolo-[3,2-a]pyrimidin-7-yl/
thiomocovina

Směs 26,5 g /0,1 mol/ 7-amino-5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazolo-[3,2-a]pyrimidinhydrogenkarbonátdihydrátu a 20,3 g /0,15 mol/ fenylisothiokyanátu se nechává reagovat již popsáním způsobem po dobu 35 minut. Tak se získá 30 g žádané sloučeniny ve výtěžku 98,88 %. Produkt se může překrystalovat popřípadě z ethanolu. Teplota tání produktu je 209 až 210 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	51,46 %	51,37 %
H	4,32 %	4,41 %
N	23,08 %	22,29 %
S	21,14 %	21,04 %

Ze 15,17 g /0,05 mol/ shora uvedené báze se popsáním způsobem připraví hydrochlorid. Výtěžek je 16,99 g, to je 100 % a teplota tání je 178 až 179 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	45,94 %	45,89 %
H	4,15 %	4,10 %
N	20,60 %	20,57 %
S	18,87 %	18,85 %
Cl ⁻	10,43 %	10,39 %

Příklad 16

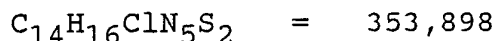
N-Benzyl-N'-/5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazolo-[3,2-a]pyrimidin-7-yl]thiomočovina

Směs 26,5 g /0,1 mol/ 7-amino-5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazolo-[3,2-a]pyrimidinhydrokarbonátdihydrátu a 22,4 g /0,15 mol/ benzylisokyanátu se nechává reagovat způsobem podle příkladu 15. Po zpracování reakční směsi se získá 31,2 g žádané sloučeniny ve výtěžku 98,8 %. Produkt se překrystaluje z ethanolu, považuje-li se to za vhodné. Teplota tání připravené sloučeniny je 210 až 211 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	52,97 %	52,63 %
H	4,77 %	4,65 %
N	22,06 %	21,27 %
S	20,20 %	20,17 %

Z 15,87 g /0,05 mol/ shora uvedené zásady se připraví již popsáním způsobem hydrochlorid. Výtěžek je 17,69 g, to je 100 % a teplota tání je 201 až 202 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	47,52 %	47,48 %
H	4,56 %	4,53 %
N	19,79 %	19,74 %
S	18,12 %	17,94 %
Cl ⁻	10,02 %	9,97 %

Příklad 17

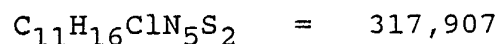
N-Allyl-N'-/6-imino-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido[2,1-b]-[1,3]-thiazin-8-yl/thiomočovina

Směs 27,9 g /0,1 mol/ 8-amino-6-imino-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido-[2,1-b]-[1,3]thiazinhydrogenkarbonátdihydrátu a 14,87 g /0,15 mol/ allylisothiokyanátu se nechává reagovat způsobem podle příkladu 14. Tak se získá 28,0 g žádané sloučeniny ve výtěžku 99,5 %. Produkt se může překrystalovat z ethanolu, v případě potřeby. Teplota tání produktu je 196 až 197 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	46,95 %	47,39 %
H	5,37 %	5,41 %
N	24,89 %	24,70 %
S	22,79 %	22,69 %

Ze 14,07 g /0,05 mol/ shora uvedené báze se způsobem již popsáním připraví hydrochlorid. Výtěžek je 15,8 g, to je 100 % a teplota tání je 175 až 176 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	41,56 %	41,52 %
H	5,07 %	4,95 %
N	22,03 %	21,97 %
S	20,17 %	19,98 %
Cl ⁻	11,15 %	11,21 %

LD₅₀ suspenze v CMC v případě myši > 1 000 mg/kg

Příklad 18

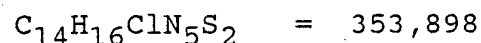
N-Fenyl-N'-/6-imino-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido-[2,1-b]-[1,3]-thiazin-8-yl/thiomočovina

Směs 27,9 g /0,1 mol/ 8-amino-6-imino-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido-[2,1-b]-[1,3]thiazinhydrogenkarbonátdihydrátu a 20,3 g /0,15 mol/ fenylisothiokyanátu se nechává reagovat způsobem podle příkladu 17 po dobu dvou hodin. Reakční směs se zpracuje. Tak se získá 31,68 g žádané sloučeniny ve výtěžku 99,81 %, o teplotě tání 215 až 216 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	52,97 %	51,68 %
H	4,76 %	4,67 %
N	22,06 %	21,57 %
S	20,20 %	20,23 %

15,87 g /0,05 mol/ shora uvedené báze se způsobem podle příkladu 17 převede na hydrochlorid. Výtěžek je 17,60 g, to je 100 % a teplota tání je 157 až 158 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	47,52 %	47,85 %
H	4,56 %	4,59 %
N	19,79 %	19,63 %
S	18,12 %	17,98 %
Cl ⁻	10,02 %	9,89 %

LD₅₀ suspenze v CMC v případě myši > 1 000 mg/kg

Příklad 19

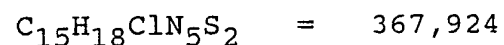
N-Benzyl-N'-/6-imino-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido-[2,1-b]-[1,3]-thiazin-8-yl/thiomočovina

Směs 27,9 g /0,1 mol/ 8-amino-6-imino-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido-[2,1-b]-[1,3]thiazinhydrogenkarbonátdihydrátu a 22,4 g /0,15 mol/ benzyliothiokyanátu se nechává reagovat způsobem podle příkladu 17 po dobu 45 minut. Tak se získá 32,98 g žádané sloučeniny ve výtěžku 99,5 %. Produkt se popřípadě může překrystalovat z ethanolu. Produkt má teplotu tání 210 až 211 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	54,35 %	54,28 %
H	5,17 %	5,07 %
N	21,13 %	20,98 %
S	19,35 %	19,22 %

16,57 g /0,05 mol/ shora připravené báze se převede na hydrochlorid. Výtěžek je 18,35 g, to je 100 % a teplota tání je 189 až 190 °C.



Elementární analýza	Vypočteno	Nalezeno
C	48,97 %	48,67 %
H	4,93 %	5,03 %
N	19,03 %	18,97 %
S	17,43 %	16,93 %
Cl ⁻	9,64 %	9,43 %

Příklad 20

Výsledky stimulačního působení 7-amino-5-imino-2,3-dihydro-5H-thiazolo-[3,2-a]pyrimidinhydrobromidu /EGIS 4523/ na imunogenitu virových vakcín IBR, Marek, New Castle, na hovězí adeno a toga /BVD/.

Vliv různých dávek sloučeniny připravené podle příkladu 2 a označované jako EGIS č. 4523, smísené s jednotlivými vakcínami se zkouší na modelových zkouškách prováděných částečně na my-

ších, částečně na kuřatech. V časových intervalech, uvedených v tabulkách, se odebírají krevní vzorky zkoušených zvířat a stanovují se reakce in vitro /LST, RCF, CT, PHA/ separovaných lymfocytů a množství protilátek zjistitelných v krevním séru /VN, HAG/.

V tabulce 3 jsou uvedeny hodnoty LST, RCF a CT získané s IBR /Boviphyl-IBR/, s virem Bivalent Bovin Adenovirus a s vakcínami Védévac. V tabulce 4 jsou uvedeny výsledky vztahující se k vakcíně Marek a k vakcíně La Sota /proti drůbežímu moru/.

Z výsledků lze vyvodit tyto závěry:

Přidání 0,5 mg/myš EGIS sloučeniny číslo 4523 do vakcín IBR, Adeno a Védévac zvyšuje hodnoty LST o 10 - 10 - 12 % a hodnoty RCF o 11 - 7 - 8 %, zvyšuje cytotoxickou kapacitu lymfoidních buněk o 12 - 9 - 9 % ve srovnání s hodnotami u kontrolních zvířat /ošetřených zvířat /ošetřených toliko vakcínami/.

Množství viry neutralizujících protilátek se jeví v krevním séru čtyřnásobné u vakcín IBR a dvojnásobné v případě vakcín Adeno.

Sloučenina EGIS číslo 4523 /v dávce 3 mg/kuře/ ve směsi s vakcínami Marek a Phylavac zvyšuje hodnotu LST /8 - 8 %/, ale také hodnotu RCF /11 - 10 %/ a zvyšuje cytotoxickou kapacitu o 8 až 18 %.

Jednotlivé zkratky, použité v tomto příkladě, mají následující význam:

RCF	vývoj imunoroset
CT	cytotoxická reakce
LST	lymfocytová stimulační zkouška sloužící ke stanovení hodnoty buněčné imunity
PHA	zkouška fytohemagglutinace sloužící k výzkumu transformace blastů, to znamená podobně jako zkouška LST sloužící ke stanovení buněčné imunity
VN	virová neutralizační zkouška
HAG	hemagglutinační zkouška

Tabulka 3

Výsledky získané za použití IBR - Adeno - Védévac vakcin

Vakcína	Skupina	Počet myší	Dávka sloučeniny EGIS mg/myš	LST	RCF	týden	1.	2.	CT 3. %	4.	5.
IBR	a	50	0,1	7-20	5-17		5	4	4	1	4
inaktivováno	b	50	0,5	6-26	11-26		4	6	18	6	2
(0,2 ml/myš)	c	50	-	8-16	5-15		0	0	5	3	1
Adeno	a	50	0,1	5-17	6-16		1	1	3	14	0
inaktivováno	b	50	0,5	7-26	9-23		2	6	8	3	0
(0,2 ml/myš)	c	50	-	9-16	5-16		0	0	3	7	0
						týden	1.	2.	4.	8.	12.
Védévac	a	50	0,1	6-21	9-19		1	9	8	7	0
zeslabeno	b	50	0,5	9-27	11-26		4	9	9	11	2
(0,2 ml/myš)	c	50	-	6-17	5-18		1	3	3	1	0

Hodnoty pro LST a RCF představují výsledky za 1. a 5. týden

Tabulka 4

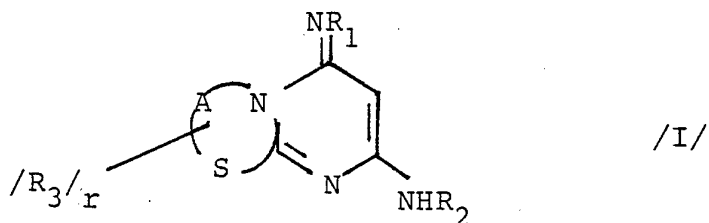
Výsledky získané s vakcinami Marek a Phylavac

Vakcína	Skupina	Počet kuřat	Dávka sloučeniny EGIS mg	LST	RCT	CT					
						týden	1.	2.	3. %	4.	5.
Marek	a	50	1	3-16	4-17		0	0	6	0	2
	b	50	3	5-22	5-26		0	5	27	10	1
	c	50	-	2-14	4-15		0	0	9	1	4
Phylavac	a	50	1	5-19	3-18		0	0	9	9	1
	b	50	3	5-23	5-25		0	1	11	11	3
	c	50	-	4-15	2-15		0	3	3	2	1

Vysvětlivky stejné jako u tabulky 3

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy kondenzovaných pyrimidinových derivátů obecného vzorce I



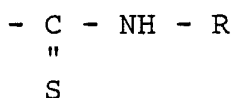
kde znamená

A skupinu vzorce

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-$

R_1 atom vodíku nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

R_2 atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku
nebo skupinu obecného vzorce /a/



/a/

kde znamená

R atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylovém podílu a

R_3 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu a

r 0, 1, 2, 3 nebo 4,

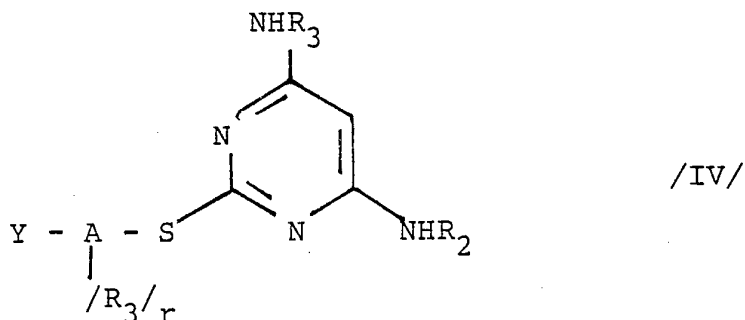
a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinou a hydrátů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechává reagovat 2-merkpto-4,6-diaminopyrimidin obecného vzorce II



kde R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, s dihalogenovou sloučeninou obecného vzorce III



kde znamená Y atom halogenu, s výhodou bromu, Z znamená atom halogenu, s výhodou chloru nebo bromu a A, R₃ a r mají shora uvedený význam, a bezprostředně nebo po izolaci meziprojektu obecného vzorce IV



kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, se provádí cyklizace a popřípadě se získaná sloučenina obecného vzorce I převádí na farmaceuticky vhodnou adiční sůl a kyselinou, nebo se uvolňuje volná zásada obecného vzorce I z adiční soli s kyselinou a popřípadě se sloučenina obecného vzorce I nebo její adiční sůl s kyselinou farmaceuticky vhodnou převádí na hydrát.

2. Způsob podle bodu 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce sloučeniny obecného vzorce II, kde jednotlivé symboly mají v bodu 1 uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III, kde jednotlivé symboly mají v bodu 1 uvedený význam, provádí v přítomnosti prostředku vázajícího kyselinu.
3. Způsob podle bodu 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako prostředku vázajícího kyselinu používá alkalického uhličitánu, alkalického hydrogenuhličitánu, alkalického hydroxidu, hydroxidu kovu alkalické zeminy nebo terciálního aminu, s výhodou uhličitánu draselného nebo uhličitánu sodného.
4. Způsob podle bodů 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce provádí v inertním organickém rozpouštědle.
5. Způsob podle bodu 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako inertního rozpouštědla používá dialkylamidu, dialkylsulfoxidu, alifatického alkoholu, chlorovaného alifatického alkoholu, aromatického uhlovodíku, alifatického etheru, alifatického uhlovodíku, alifatického ketonu nebo směsi dvou nebo několika uvedených rozpouštědel, s výhodou dimethylformamidu.
6. Způsob podle bodů 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce provádí při teplotě místnosti až při teplotě varu reakční směsi.
7. Způsob podle bodu 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III, kde jednotlivé symboly mají vždy v bodu 1 uvedený význam, nechává reagovat za zahřívání na teplotu 30 až 50 °C a především za zahřívání na teplotu 40 až 45 °C.

8. Způsob podle bodu 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako sloučenina obecného vzorce II nechává reagovat 2-merkapt-4,6-diaminopyrimidin s ethylendibromidem jakožto se sloučeninou obecného vzorce III.

Konec dokumentu
