



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

242021
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 103/76
//A 61 K 31/165

(22) Přihlášeno 12 10 84
(21) (PV 7793-84)

(40) Zveřejněno 22 08 85

(45) Vydáno 15 09 87

[75]

Autor vynálezu

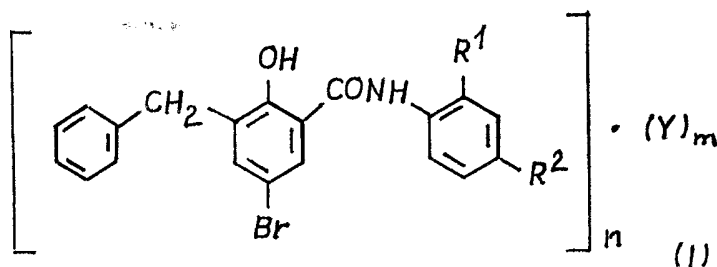
ZIKÁN VIKTOR ing. CSc.; NĚMCOVÁ DAGMAR ing., PRAHA;
DANĚK JAROSLAV MVDr. CSc., JÍLOVÉ u Prahy

(54) Substituované anilidy kyseliny 3-benzyl-5-bromsalicylové a jejich soli

1

2

Vynález se týká substituovaných anilidů kyseliny 3-benzyl-5-bromsalicylové a jejich solí obecného vzorce I



kde R¹ je atom vodíku nebo atom chloru, R² je nitroskupina, n je 1 až 2, Y je piperazinový zbytek, m je 0 nebo 1.

Tyto nové, dosud nepopsané látky vykazují použitelnou anthelmintickou účinnost, zejména proti modelovému helmintu *Hymenolepis nana*.

Sloučeniny obecného vzorce I lze podle vynálezu připravit reakcí o sobě známé kyseliny 3-benzyl-5-bromsalicylové (Čs. AO č. 177 663) s 4-nitroanilinem nebo s 2-chlor-4-nitroanilinem v přítomnosti fosfortrichloridu v prostředí inertního rozpouštědla za zvýšené teploty, výhodně s 0,3 až 0,4 molárním množstvím fosfortrichloridu v xylenu při teplotě 130 až 140 °C.

Soli (například piperazinové) obecného vzorce I se připraví reakcí sloučenin obecného vzorce I s 1/2 nebo 1 ekvivalentem piperazinu, výhodně v prostředí vroucí ethanolicke směsi.

Hodnocení anthelmintické účinnosti proti modelovému helmintu *Hymenolepis nana*

Při pokusech bylo použito myších samců kmene H s hmotností 10 až 13 g ve skupinách po 6 kusech. Dvě ze tří kontrolních skupin byly invadované, neléčené, třetí byla invadovaná, léčená standardním přípravkem — piperazinovou solí niclosamidu —

vůči němuž byla účinnost látek porovnávána.

Invaze byla prováděna sondou perorálně vždy 300 zralými vajíčky *Hymenolepis nana* v objemu 0,25 ml/myš.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli byly aplikovány 13. a 14. den po invazi perorálně sondou v dávce 150 mg/kg ž. hm.

Tabulka 1

Substituenty ve vzorci I R ¹	R ²	dávka mol/kg ž. hm.	účinnost v % metodou nepřímé aktivity	příklad provedení
H,	NO ₂	3,51 · 10 ⁻⁴	91,4	1
Cl,	NO ₂	3,25 · 10 ⁻⁴	92,4	2
H,	NO ₂			
piperazinová sůl		2,92 · 10 ⁻⁴	87,2	3
Cl,	NO ₂			
piperazinová sůl		1,48 · 10 ⁻⁴	97,8	4

ž. hm. = živá hmotnost

Jak plyne z uvedených výsledků hodnocení jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli účinné proti modelovému helmintu *Hymenolepis nana*. Způsob přípravy látek je jednoduchý a poskytuje žádané produkty v uspokojivých výtěžcích. Bližší podrobnosti vyplývají z následujících příkladů provedení. Uvedené příklady vynález pouze ilustrují, nikoliv omezují.

Příklad 1

4-Nitroanilid kyseliny 3-benzyl-5-bromsalicylové

Směs 8,3 g kyseliny 3-benzyl-5-bromsalicylové (27 mmol) a 3,73 g 4-nitroanilinu (27 mmol) a 140 ml xylenu byla zahřívána k varu a k vroucímu roztoku přikapáno, 1,48 g fosfortrichloridu (10,8 mmol). Reakční směs byla zahřívána při teplotě 130 až 140 stupňů Celsia po dobu 7 h pod zpětným chladičem a pak za horka slita od nerozpuštěného anorganického zbytku. Po ochlazení vykrystalovaná látka byla po odsátí promyta xylenem, 5% vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného a vodou. Překrystalováním z acetonu bylo získáno 10,6 g (92 procent) látky o t. t. 195 °C.

Příklad 2

2-Chlor-4-nitroanilid kyseliny 3-benzyl-5-bromsalicylové

Směs 20,26 g kyseliny 3-benzyl-5-bromsalicylové (66 mmol) a 12,4 g 2-chlor-4-nitroanilinu (66 mmol) a 140 ml xylenu byla zahřívána k varu a k vroucímu roztoku přikapáno 3,15 g fosfortrichloridu (23 mmol). Reakční směs byla zahřívána při teplotě 130

Standard byl aplikován rovněž 13. a 14. den po invazi v dávce 150 mg/kg ž. hm., což přepočteno na niclosamid znamená dávku 4,58 · 10⁻⁴ mol/kg ž. hm.

Anthelmintické účinnosti sloučenin obecného vzorce I vyjádřené v procentech metodou nepřímé aktivity podle Stewarda jsou v následující tabulce 1.

až 140 °C po dobu 6 h pod zpětným chladičem a pak po ochlazení byla vytřepána 5% vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného a vodou. Organická vrstva byla destilací za tlaku 1,3 kPa zbavena organického rozpouštědla a odparek byl překrystalován ze směsi benzenu s acetonem. Krystalizací bylo získáno 29,16 g (95,7 %) látky o t. t. 148 až 149 °C.

Příklad 3

Piperazinová sůl 4-nitroanilidu kyseliny 3-benzyl-5-bromsalicylové

K vroucí směsi 12 g 4-nitroanilidu kyseliny 3-benzyl-5-bromsalicylové (28 mmol) a 90 ml ethanolu byl přikapán roztok 5,66 g hexahydrátu piperazinu (28 mmol) ve 30 mililitrech ethanolu a směs byla udržována při varu ještě 15 minut pod zpětným chladičem. Ochlazením a odsátím bylo získáno 13,1 g (91,2 %) piperazinové soli o t. t. 196 až 197 °C a složení (C₂₀H₁₅BrN₂O₄) · C₄H₁₀N₂.

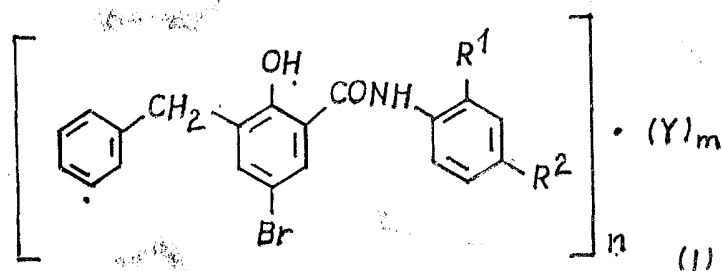
Příklad 4

Piperazinová sůl 2-chlor-4-nitroanilidu kyseliny 3-benzyl-5-bromsalicylové

K vroucí směsi 34,6 g 2-chlor-4-nitroanilidu kyseliny 3-benzyl-5-bromsalicylové (75 mmol) a 500 ml ethanolu bylo přikapáno 7,3 g hexahydrátu piperazinu (37,5 mmol) v 60 ml ethanolu a směs byla ještě 15 minut udržována při varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení a odsátí bylo získáno 32,0 g (84,5 %) piperazinové soli o složení (C₂₀H₁₄BrClN₂O₄)₂ · C₄H₁₀N₂. Látka taje při teplotě 188 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Substituované anilidy kyseliny 3-benzyl-5-chlorsalicylové obecného vzorce I



kde R^1 je atom vodíku nebo atom chloru, R^2 je nitroskupina, n je 1 až 2, Y je piperazinový zbytek, m je 0 nebo 1.