



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

242024
(11) (B1)

{22} Přihlášeno 12 10 84
{21} [PV 7797-84]

{51} Int. Cl.⁴
C 07 C 103/76
//A 61 K 31/165

{40} Zveřejněno 22 08 85

{45} Vydáno 15 09 87

[75]

Autor vynálezu

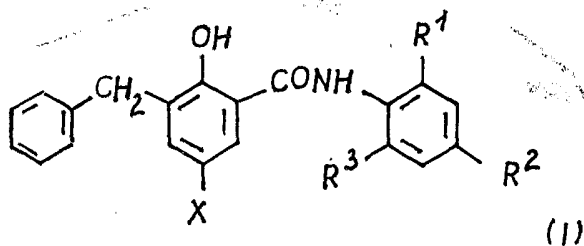
ZIKÁN VIKTOR ing. CSc.; NĚMCOVÁ DAGMAR ing., PRAHA;
DANĚK JAROSLAV MVDr. CSc., JÍLOVÉ u Prahy;
ŠPALDONOVÁ RADMILA RNDr. PhMr. DrSc., KOŠICE

(54) Substituované anilidy kyseliny 3-benzyl-5-halogensalicylové

1

2

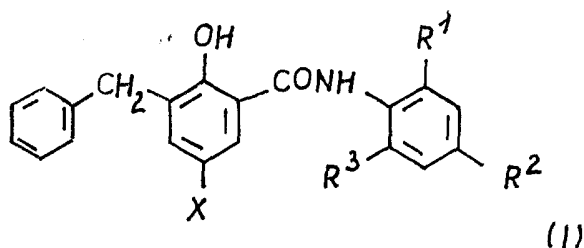
Substituované anilidy kyseliny 3-benzyl-
5-halogensalicylové obecného vzorce I



kde X je atom chloru, R¹ a R³ je atom vodíku a R² je atom bromu, nebo X je atom bromu, R¹, R² a R³ je atom chloru. Způsob jejich výroby spočívá v reakci kyseliny 3-benzyl-5-chlorsalicylové s 4-bromanilinem, nebo v reakci kyseliny 3-benzyl-5-bromsalicylové s 2,4,6-trichloranilinem v xylenu za přítomnosti fosfortrichloridu za zvýšené teploty.

Tyto nové, dosud nepopsané, látky vykazují anthelmintickou účinnost proti modelovému helmintu *Aspicularis tetraptera*.

Vynález se týká substituovaných anilidů kyseliny 3-benzyl-5-halogenosalicylové obecného vzorce I



kde X je atom chloru, R¹ a R³ je atom vodíku a R² je atom bromu, nebo X je atom bromu, R¹, R² a R³ je atom chloru.

Tyto nové dosud nepopsané sloučeniny vykazují použitelnou anthelmintickou účinnost, zejména proti modelovému helmintu *Aspicularis tetraptera*.

Sloučeniny obecného vzorce I lze podle vynálezu připravit reakcí o sobě známé kyseliny 3-benzyl-5-chlorsalicylové [Čs. AO č. 177 663] s 4-bromanilinem, nebo reakcí o sobě známé kyseliny 3-benzyl-5-bromsalicylové [Čs. AO č. 177 663] s 2,4,6-trichloranilinem, v přítomnosti fosfortrichloridu v prostředí inertního rozpouštědla za zvýšené teploty, výhodně s 0,35 molárním množstvím fosfortrichloridu v xylenu při teplotě 130 až 140 °C.

Hodnocení anthelmintické účinnosti proti modelovému helmintu *Aspicularis tetraptera*

Zkoušky byly provedeny na myších samcích kmene SPF/Velaz s hmotností 18 až 20 gramů ve skupinách po 3 kusech. Myši byly invadovány způsobem per os dávkou 80 až 100 vajíček/myš modelového helmintu *Aspicularis tetraptera* a po ukončení vývinu parazita do pohlavní zralosti byly aplikovány látky obecného vzorce I. Látky byly aplikovány per os duodenální sondou v Dorfmanově činidle v dávce 150 mg/kg a 75 mg/kg po dobu 3 dní. Po 7 dnech od první aplikace byl makroskopicky u dekapitovaných myší zjištěn počet červů ve střevě v porovnání s kontrolní skupinou neléčených zvířat a výpočtem podle Stewarda stanovena anthelmintická účinnost.

U 4-bromanilidu kyseliny 3-benzyl-5-chlorsalicylové byla zjištěna 96% účinnost, u 2,4,6-trichloranilidu kyseliny 3-benzyl-5-bromsalicylové 85% účinnost proti helmintu *Aspicularis tetraptera*.

Způsob přípravy látek uvedených ve vynálezu je jednoduchý a poskytuje žádané produkty v uspokojivých výtěžcích. Bližší podrobnosti vyplývají z následujících příkladů provedení. Uvedené příklady vynálezu pouze ilustrují, nikoliv omezují.

Příklad 1

4-Bromanilid kyseliny 3-benzyl-5-chlorsalicylové

Směs 8,68 g kyseliny 3-benzyl-5-chlorsalicylové (33 mmol) a 5,7 g 4-bromanilinu (33 mmol) a 70 ml xylenu byla zahřáta k varu a k vroucímu roztoku bylo přikapáno 1,58 fosfortrichloridu (11,5 mmol) Reakční směs byla zahřívána při teplotě 130 až 140 °C po dobu 4 h pod zpětným chladičem a pak po ochlazení byla vytřepána 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla destilací za tlaku 1,3 kPa zbavena rozpouštědla a odparek překrystalován ze směsi chloroformu s petrol-etherem. Bylo získáno 12,68 g (92,5%) látky o t. t. 135 °C.

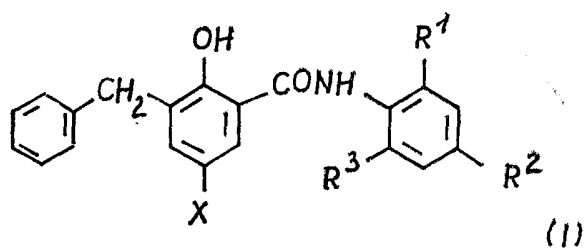
Příklad 2

2,4,6-Trichloranilid kyseliny 3-benzyl-5-bromsalicylové

Směs 10,13 g kyseliny 3-benzyl-5-bromsalicylové (33 mmol) a 6,49 g 2,4,6-trichloranilinu (33 mmol) a 70 ml xylenu byla zahřáta k varu a k vroucímu roztoku bylo přikapáno 1,58 gramu fosfortrichloridu (11,5 mmol). Reakční směs byla zahřívána při teplotě 130 až 140 °C po dobu 6 h pod zpětným chladičem. Pak ještě za horka oddělena slitím od nerozpuštěného anorganického zbytku. Látka vykryštalovaná po ochlazení byla po odsátí promyta xylenem, 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Krystalizací z chloroformu bylo získáno 14,25 g (89%) látky o t. t. 207 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



kde X je atom chloru, R¹ a R³ je atom vodíku a R² je atom bromu, nebo X je atom bromu, R¹, R² a R³ je atom chloru.