



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

242022
(11) (B1)

[22] Přihlášeno 12 10 84

[21] {PV 7794-84}

[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

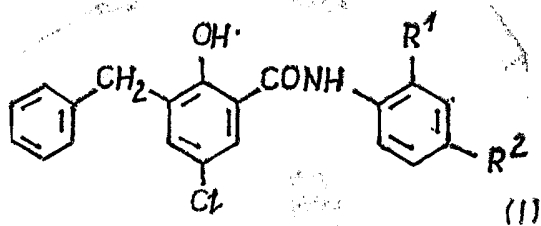
ZIKÁN VIKTOR ing. CSc.; NĚMCOVÁ DAGMAR ing., PRAHA;
DANĚK JAROSLAV MVDr. CSc., JÍLOVÉ u Prahy

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

1

2

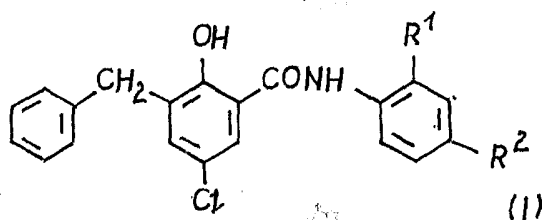
Substituované anilidy kyseliny 3-benzyl-
-5-chlorsalicylové obecného vzorce I



kde R¹ je atom vodíku nebo atom chloru,
R² je nitroskupina.

Tyto nové, dosud nepopsané látky vykazují anthelmintickou účinnost vůči helminthu *Hymenolepis nana*. Lze je snadno připravit reakcí kyseliny 3-benzyl-5-chlorsalicylové s 4-nitroanilinem nebo 2-chlor-4-nitroanilinem v xylenu za přítomnosti fosfortrichloridu za zvýšené teploty.

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



kde R^1 značí atom vodíku nebo atom chlo-ru, R^2 je nitroskupina.

Tyto nové dosud nepopsané látky vyka-zují použitelnou anthelmintickou účinnost, zejména proti modelovému helmintu *Hyme-nolepis nana*.

Sloučeniny obecného vzorce I lze podle vynálezu připravit reakcí o sobě známé ky-seliny 3-benzyl-5-chlorsalicylové [Čs. AO č. 177 663] s 4-nitroanilinem nebo 2-chlor-4-nitroanilinem v přítomnosti fosfortrichlo-ridu v prostředí inertního rozpouštědla za zvýšené teploty, výhodně s 0,4 molu fosfor-

trichloridu v xylenu při teplotě 130 až 140 stupňů Celsia.

Hodnocení anthelmintické účinnosti proti modelovému helmintu *Hymenolepis nana*

Testy byly provedeny na myších samcích kmene H s hmotností 10 až 13 g ve skupi-nách po 6 kusech. Dvě ze tří kontrolních skupin byly invadované, neléčené, třetí by-la invadovaná, léčená standardním příprav-kem — piperazinovou solí niclosamidu — vůči němuž byla účinnost látek porovnává-na.

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

Sloučeniny obecného vzorce I byly apli-kovány 13. a 14. den po invazi perorálně sondou v dávce 150 mg/kg ž. hm. Standard byl aplikován rovněž 13. a 14. den po in-vazi v dávce 150 mg/kg ž. hm., což přepoč-teno na niclosamid znamená dávku 4,58 . 10^{-4} mol/kg ž. hm.

Anthelmintická účinnost sloučenin obec-ného vzorce I vyjádřená v procentech meto-dou nepřímé aktivity podle Stewarda je u-vedena níže.

Substituenty ve vzorci I R^1 R^2		dávka mol/kg ž. hm.	účinnost v % metodou nepřímé aktivity	příklad provedení
H	NO ₂	$3,9 \cdot 10^{-4}$	80,9	1
Cl	NO ₂	$3,6 \cdot 10^{-4}$	62,0	2

Způsob přípravy látek podle vynálezu je jednoduchý a poskytuje žádané produkty v uspokojivých výtěžcích. Bližší podrobnosti vyplývají z následujících příkladů provede-ní. Uvedené příklady vynález pouze ilustru-jí, nikoliv omezují.

Příklad 1

4-Nitroanilid kyseliny -3-benzyl-5-chlorsalicylové

Směs 26,2 g kyseliny 3-benzyl-5-chlorsa-licylové (0,1 mol) a 13,8 g 4-nitroanilinu (0,1 mol) a 500 ml xylenu byla zahřáta k varu a k vroucímu roztoku přikapáno 5,5 g fosfortrichloridu (0,04 mol). Reakční směs byla zahřívána při teplotě 130 až 140 °C po dobu 8 h pod zpětným chladičem a pak ješ-tě za horka oddělena od nerozpuštěného anorganického zbytku. Ochlazením vykrys-talovaná látka byla odsáta a promyta xyle-nem, 5% vodným roztokem hydrogenuhliči-

tanu sodného a vodou. Překrystalováním su-rové látky z acetonu bylo získáno 35,51 g (92,8 %) látky o t. t. 191 °C.

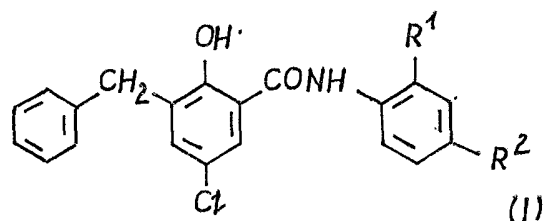
Příklad 2

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

Směs 17,3 g kyseliny 3-benzyl-5-chlorsa-licylové (66 mmol) a 11,4 g 2-chlor-4-nitro-anilinu (66 mmol) a 140 ml xylenu byla za-hřáta k varu a k vroucímu roztoku přika-páno 3,15 g fosfortrichloridu (23 mmol). Reakční směs byla zahřívána při teplotě 130 až 140 °C po dobu 7 h pod zpětným chladi-čem a pak po ochlazení byla vytřepána 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sod-ného. Organická vrstva byla destilací za tla-ku 1,3 kPa zbavena organického rozpouš-tědla a odparek překrystalován ze směsi chloroformu s petroletherem. Bylo získáno 24,9 g (90%) látky o t. t. 129 až 130 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



kde R¹ je atom vodíku nebo atom chloru, R² je nitroskupina.