

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.05.2005**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **10.01.2007**
(Věstník č. 2/2007)

(21) Číslo dokumentu:

2005-337

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07C 327/48 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

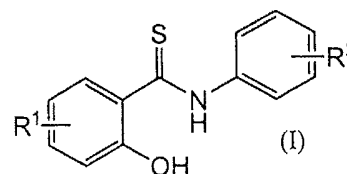
Universita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v
Hradci Králové, Hradec Králové, CZ
Universita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická,
Pardubice, CZ

(72) Původce:

Kubicová Lenka PharmDr. CSc., Hradec Králové, CZ
Sedlák Miloš Doc. Ing. CSc., Pardubice, CZ
Šustr Martin Ing., Pardubice, CZ
Pravda Martin Mgr., Plzeň, CZ
Chobot Vladimír PharmDr. PhD., Tábor, CZ
Skála Pavel Ing., Smržovka, CZ
Buchta Vladimír Doc. RNDr. CSc., Hradec Králové, CZ
Macháček Miloš Doc. PharmDr. CSc., Hradec Králové,
CZ
Waisser Karel Prof. RNDr. DrSc., Hradec Králové, CZ

(74) Zástupce:

Ing. Květoslava Kubíčková, Doubravčická 2201, Praha
10, 10000



(54) Název přihlášky vynálezu:

**Antimykotické a antimykobakteriální
thiosalicylanilidy a způsob jejich přípravy**

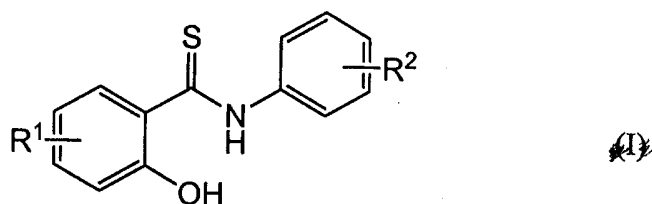
(57) Anotace:

Způsob přípravy thiosalicylanilidů obecného vzorce I, kde R¹ znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl C1 až C15, cykloalkyl C3 až C8, alkoxykupinu C1 až C15, trifluormethyl, nitroskupinu, hydroxyskupinu nebo jejich kombinaci v polohách 3,4,5 nebo 6 a R² znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl C1 až C15, cykloalkyl C3 až C8, alkoxykupinu C1 až C15, aryloxykupinu, trifluormethyl, nitroskupinu, hydroxyskupinu nebo jejich kombinaci v polohách 2,3,4,5 nebo 6, spočívá v tom, že se na příslušný salicylanilid působí thionačním činidlem v molárním poměru salicylanilidu a thionačního činidla 1 : 0.5 až 10, a na získanou reakční směs se působí hydrolyzačním činidlem přímo nebo po předchozí izolaci meziprojektu.

Antimykotické a antimykobakteriální thiosalicylanilidy a způsob jejich přípravy

Oblast techniky

Vynález se týká antimykoticky a antimykobakteriálně aktivních látek na bázi thiosalicylanilidů obecného vzorce I,



kde R¹ znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl C1 až C15, cykloalkyl C3 až C8, alkoxykupinu C1 až C15, trifluormethyl, nitroskupinu, hydroxyskupinu nebo jejich kombinaci v polohách 3,4,5 nebo 6 a R² znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl s počtem atomů uhlíku C1 až C15, cykloalkyl C3 až C8, alkoxykupinu C1 až C15, aryloxykupinu, trifluormethyl, nitroskupinu, hydroxyskupinu nebo jejich kombinaci v polohách 2,3,4,5 nebo 6.

Vynález se týká dále způsobu jejich syntézy.

V posledních letech výrazně stoupá zájem o salicylanilidy a jejich analoga, především v souvislosti s jejich významnou biologickou aktivitou a s nově nalezenými mechanismy jejich účinku. Salicylanilidy i thiosalicylanilidy projevují např. anthelmintický, antibakteriální, antimykobakteriální, antimykotický, antiprotozoární, antialgální a herbicidní účinky (Kubicová L., Waisser K.: Česk. Slov. Farm. **41**, 208, 1992; Waisser K., Kubicová L.: Česk. Slov. Farm. **42**, 218, 1993). Velká část biologických aktivit salicylanilidů a podobných látek byla v poslední době vysvětlena na molekulární úrovni. Bylo zjištěno, že salicylanilidy interagují s regulačními systémy, které se účastní regulace buněčného cyklu bakterií (Hlasta D. J. *et al.*: Bioorg. Med. Chem. Lett. **8**, 1923, 1998; Kauppi A. M. *et al.*: Adv. Exp. Med. Biol. **97**, 529, 2003), virů (Zhang X. W., Yap Y. L.: Bioorg. Med. Chem. **12**, 2517, 2004), rostlin (Papon N. *et al.*: FEBS Lett. **537**, 101, 2003) i obratlovců (Brtko J., Thalhamer J.: Curr. Pharm. Design **9**, 2067, 2003; Liechti Ch. *et al.*: Eur. J. Med. Chem. **39**, 11, 2004;

Hangeland J. J. *et al.*: Bioorg. Med. Chem. Lett. **14**, 3549, 2004; Hardaker E. L. *et al.*: FASEB J. **18**, 191, 2004). Thiosalicylamidy obsahující v molekule fragment substituované fenoxycetové kyseliny jsou *in vivo* vysoce účinné selektivní inhibitory aldosa reduktasy ALR2, která hraje důležitou roli v rozvoji chronických diabetických komplikací včetně neuropatie, retinopatie a nefropatie (Van Zandt M. C. *et al.*: Bioorg. Med. Chem. **12**, 5661, 2004). Tyto poznatky řadí salicylanilidy a jejich analoga včetně thiosalicylanilidů mezi základní modelové struktury pro vývoj nových typů antimikrobiálních a protinádorových chemoterapeutik, antivirotik a jiných léčiv.

V souvislosti s preklinickým hodnocením antifungálních 2,4-dihydroxythiobenzanilidů byly provedeny toxikologické studie, které ukázaly, že akutní toxicita 2,4-dihydroxythiobenzanilidů je relativně nízká. LD₅₀ u myši byly v rozmezí 239 mg.kg⁻¹ (2,4-dihydroxy-4'-trifluormethylthiobenzanilid) až 840,5 mg.kg⁻¹ (3'-chlor-2,4-dihydroxy-2'-methylthiobenzanilid). Testované látky snižovaly lokomoční aktivitu u myši, ale neovlivňovaly hexobarbitalem navozený spánek (Kleinrok Z., Niewiadomy A., Matysiak J.: Pharmazie **57**, 198, 2002). Cytotoxicita 2,4-dihydroxythiobenzanilidů byla nižší než u enikonazolu použitého jako standard a závisela na substituci v anilidové části molekuly (Kowalska-Pylka H. *et al.*: ATLA-Altern. Lab. Anim. **29**, 547, 2001). U derivátu 2,4-dihydroxythiobenzanilidu nebyl nalezen toxický účinek na lymfocyty (Matysiak J. *et al.*: Pharmazie **57**, 774, 2002).

Thiosalicylanilidy jsou zajímavé i z hlediska možného technického využití například při přípravě fotosenzorů na bázi azobarviv (Shiino Y., Kikuchi N.: Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01241563 (1989)). Thiosalicylanilidy, analogicky jako i jiné thioamidy jsou obecně použitelné jako výchozí sloučeniny při syntéze heterocyklických sloučenin (Jagodzinski T.: Chem. Rev. **103**, 197, 2003; Potts K. T. *et al.*: J. Org. Chem. **54**, 1077, 1989). Je obecně známo, že mezi heterocyklické sloučeniny patří mnoho látek s významnou biologickou aktivitou, používaných jako léčiva nebo zemědělské či technické chemikálie.

Dosavadní stav techniky

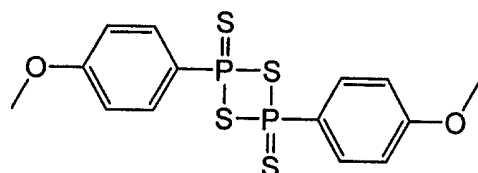
Dosud známé způsoby přípravy thiosalicylamidů a thiosalicylanilidů mají závažné nedostatky, které omezují možnosti výzkumu a použití těchto vysoce biologicky aktivních látek. Příčinou potíží při přípravě thiosalicylamidů a thiosalicylanilidů je přítomnost reaktivní fenolické hydroxyskupiny v poloze 2. Tato hydroxyskupina však významně přispívá k jejich

biologické aktivitě, a proto je její zachování v molekule z hlediska biologické aktivity žádoucí.

Jsou známy obecné metody a thionační činidla, jimiž lze převést oxoskupinu $C=O$ na thioxoskupinu $C=S$ (Walter W., Bode K.-D.: *Angew. Chem.* **79**, 285, 1967; Jagodzinski T.: *Chem. Rev.* **103**, 197, 2003; Polshettiwar V.: *Synlett* **2004**, 2245). Tímto způsobem byla z příslušných substituovaných amidů připravena řada odpovídajících thioamidů, včetně thiobenzanilidů bez substituce v poloze 2, které lze připravit s výtěžkem až 95 % v jednom reakčním stupni přímou thionací příslušných benzanilidů thionačním činidlem (Yde B., Lawesson S. O.: *Tetrahedron* **40**, 2047, 1984; Waisser K., Kuneš J., Odlerová Ž., Roman M., Kubicová L., Horák V.: *Pharmazie* **53**, 127, 1998). Pokusy o přípravu thiosalicylamidů nebo thiosalicylanilidů přímou thionací salicylamidů či salicylanilidů sulfidem fosforečným však vedly k nízkým výtěžkům thiosalicylamidů nebo thiosalicylanilidů a vzniku nečistot, které nebyly přesně identifikovány a způsobovaly značné potíže při jejich izolaci. Přesto je takový postup předmětem patentového spisu z r. 2003, jehož autoři uvádějí, že při dvoudenním zahřívání substituovaných salicylanilidů se sulfidem fosforečným vzorce P_2S_5 v poměru 2 : 1 v pyridinu při 95 °C vznikají thiosalicylanilidy ve výtěžku 10 % (Hara Y., Saika M., Hamamura H.: *Japan Kokai Tokkyo Koho JP 2003048876*, 2003), což odpovídá tomu, že se jedná o minoritní produkty reakce. Ani v tomto případě se autoři patentu nezabývali izolací ani identifikací hlavních produktů reakce substituovaných salicylanilidů se sulfidem fosforečným, ani se nepokusili podrobit reakční směs takovým podmínkám, které by vedly ke vzniku thiosalicylanilidů ve větším než 10% ~~minimální~~ výtěžku. Uvedené prameny se vyznačují nevhodně zvoleným molárním poměrem reagujících komponent. Ten sice je prokazatelně postačující pro thionaci analogických benzanilidů bez substituce v poloze 2 (Waisser K., Kuneš J., Odlerová Ž., Roman M., Kubicová L., Horák V.: *Pharmazie* **53**, 127, 1998; Waisser K., Kubicová L., Odlerová Ž.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **58**, 205, 1993), ale v případě salicylamidů nebo salicylanilidů má relativně nízký obsah sulfidu fosforečného v reakční směsi za následek nekompletní thionaci, která se projeví přítomností výchozího amidu v produktu. Autoři výše uvedených postupů patrně nebrali v úvahu, že následkem přítomnosti hydroxyskupiny v poloze 2 poskytují jak salicylamidy a salicylanilidy, tak i thiosalicylamidy a thiosalicylanilidy další reakce za účasti použitého thionačního činidla, kterého proto v reakční směsi již nezbyvá dostatek na zamýšlenou thionaci. Nízký obsah sulfidu fosforečného v reakční směsi použili možná úmyslně ve snaze zabránit vzniku sloučenin,

které mylně považovali za balastní produkty, aniž by našli způsob, jak tyto látky rozložit za vzniku thiosalicylanilidu.

K neuspokojivým výsledkům vedly i pokusy o thionaci salicylamidů či salicylanilidů Lawessonovým činidlem vzorce III, tj. 2,4-bis(4-methoxyfenyl)-2λ⁵,4λ⁵-cyklodifosfathian-2,4-dithionem (Cava M. P., Levinson M. I.: *Tetrahedron* **40**, 5061, 1985; Scheibye S., Pedersen B. S., Lawesson S. O.: *Bull. Soc. Chim. Belg.* **87**, 299, 1978). Thiosalicylamidy či thiosalicylanilidy byly silně znečištěny organickými látkami, jejich výtěžky byly nízké a jejich izolace byla obtížná. Bylo zjištěno, že přítomnost hydroxyskupiny v poloze 2 má v případě thionace Lawessonovým činidlem za následek vznik produktů, které byly identifikovány jako deriváty 2-(4-methoxyfenyl)-1,3,2λ⁵-benzoxazafosfinin-2,4(3*H*)-dithionu a 2-(4-methoxyfenyl)-4-thio-1,3,2λ⁵-benzoxazafosfinin-2(3*H*)-onu (Scheibye S., Pedersen B. S., Lawesson S. O.: *Bull. Soc. Chim. Belg.* **87**, 299, 1978).



(III)

Bylo sice dosaženo omezení cyklizačních reakcí použitím hexamethyltriamidu fosforylu jako reakčního prostředí (Cava M. P., Levinson M. I.: *Tetrahedron* **40**, 5061, 1985), tato sloučenina je však toxická a karcinogenní (Sofuni T. *et al.*: *Mutagenesis* **11**, 349, 1996; <http://www.state.nj.us/health/eoh/rtkweb/0973.pdf>; <http://hazmap.nlm.nih.gov>). Proto je lépe se jejímu použití vyhnout, a to jak z hlediska zdravotního, tak i z hlediska ekologického, zejména pokud by se jednalo o výrobu většího množství thiosalicylanilidů, kdy by únik hexamethyltriamidu fosforylu při havárii provozu mohl vést k obecnému ohrožení nebo ekologické katastrofě různého rozsahu.

Analogický průběh a výsledek (vznik cyklizačních produktů obsahujících v molekule fosfor a síru) má i použití jiných thionačních činidel (Meisel M., Donath C.: *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **18**, 159, 1983; Qijie Ch., Longguan X.: *Kexue Tongbao* **81**, 1184, 1986).

Lze tedy shrnout, že dosavadní pokusy o přímou thionaci salicylamidů či salicylanilidů za použití běžných thionačních činidel jako je např. sulfid fosforečný nebo Lawessonovo činidlo nevedly k uspokojivým výsledkům. Bylo zjištěno, že v důsledku přítomnosti hydroxyskupiny v poloze 2 vede thionace salicylamidů nebo salicylanilidů k nízkým výtěžkům thiosalicylamidů, resp. thiosalicylanilidů silně znečištěných organickými látkami,

které byly v některých případech identifikovány jako deriváty 1,3,2λ⁵-benzoxazafosfinin-2,4(3*H*)-dithionu a 4-thioxo-1,3,2λ⁵-benzoxazafosfinin-2(3*H*)-onu. Vznik těchto cyklických produktů lze sice omezit použitím hexamethyltriamidu fosforylu jako reakčního prostředí, tato látka je však toxická a karcinogenní, a proto je její použití nebezpečné.

Doposud nebyl zaznamenán pokus podrobit reakční směs během thionace a/nebo po thionaci takovým reakčním podmínkám, které by vedly k přeměně některých z produktů reakce salicylamidů či salicylanilidů s thionačním činidlem na thiosalicylamidy či thiosalicylanilidy, a tím i ke zvýšení jejich výtěžku.

Ve snaze o řešení problémů se syntézou thiosalicylanilidů byly vyvíjeny metody spočívající v zabránění vzniku nežádoucích produktů thionace chráněním hydroxyskupiny nebo přeměnou amidové skupiny salicylanilidů nebo úpravou výchozí salicylové kyseliny. Chránění fenolické hydroxyskupiny v poloze 2 lze provést například cyklizací (Wagner G., Singer G.: Z. Chem. **4**, 148, 1963; Wagner G., Singer D., Weuffen W.: Pharmazie **21**, 161, 1966; Kurz J., Kölling H., Federmann M.: Brit. 1 164 016 (1967); Kurz J., Kölling H., Federmann M.: Ger. 1 793 578 (1974)) nebo acetylací (Jančevska M., Prisaganec B., Lazarevič M.: Godisen Zbornik Prir. Mat. Fak. Univ. Skopje, sekce A: Mat. Fyz. Chem. **24**, 65, 1974). Thionací meziproduktů s chráněnou hydroxyskupinou za použití sulfidu fosforečného a následným odchráněním hydroxyskupiny alkalickou hydrolyzou se získají thiosalicylanilidy. Další možnou úpravu výchozí kyseliny představuje sulfinylbis-(2,4-dihydroxythiobenzoyl), který reakcí s aniliny poskytuje 4-hydroxythiosalicylanilidy (Niewiadomy A., Matysiak J., Macik-Niewiadomy G.: Pat. PL 330 263 (2000); Legocki J., Matysiak J., Niewiadomy A., Kostecka M.: J. Agric. Food Chem. **51**, 362, 2003).

Chránění fenolické hydroxyskupiny cyklizací se provádí reakcí salicylanilidu s estery kyseliny chlormravenčí v prostředí pyridinu, kdy vzniká derivát 3-fenyl-2*H*-1,3-benzoxazin-2,4(3*H*)-dionu, který tavením se sulfidem fosforečným při teplotě okolo 200°C poskytne směs derivátů 3-fenyl-4-thioxo-2*H*-1,3-benzoxazin-2(3*H*)-onu a 3-fenyl-2*H*-1,3-benzoxazin-2,4(3*H*)-dithionu. Jejich alkalickou hydrolyzou vzniká thiosalicylanilid (Wagner G., Singer D.: Z. Chem. **4**, 148, 1963; Wagner G., Singer D., Weuffen W.: Pharmazie **21**, 161, 1966; Kurz J., Kölling H., Federmann M.: Brit. 1 164 016 (1967); Kurz J., Kölling H., Federmann M.: Ger. 1 793 578 (1974)). Jiní autoři (Jančevska M., Prisaganec B., Lazarevič M.: Godisen Zbornik Prir. Mat. Fak. Univ. Skopje, sekce A: Mat. Fyz. Chem. **24**, 65, 1974) využili k chránění hydroxyskupiny acetylací výchozí substituované salicylové kyseliny. 2-Acetyl-5-bromsalicylovou kyselinu nejprve převedli reakcí s dichloridem thionylu na 2-acetoxy-5-

–brombenzoylchlorid, jehož reakcí s anilinem získali 2-acetoxy-5-brombenzanilid. Ten podrobili thionaci sulfidem fosforečným v pyridínu. Odchránění hydroxyskupiny provedli alkalickou hydrolýzou.

Jiný přístup spočívá v přeměně amidové skupiny salicylanilidů reakcí s chloridem thionylu. Vznikají *N*-(α -chlor-2-hydroxybenzyliden)aniliny, které se thionují např. sulfanem, hydrogensulfidem nebo organickými sloučeninami se snadno hydrolyzovatelnou vazbou HS-R. Ze vzniklého meziproductu se thiosalicylanilidy uvolní hydrolýzou (Kurz J., Kölling H., Federmann M.: Brit. 1 164 016 (1967); Kurz J., Kölling H., Federmann M.: Ger. 1 793 578 (1974)) Při použití thiokyseliny jako thionačního činidla dojde nejprve k reakci thiokyseliny s *N*-(α -chlor-2-hydroxybenzyliden)anilinem. Následuje intramolekulární přesmyk acylu thiokyseliny na fenolickou hydroxyskupinu za vzniku 2-acyloxythiobenzanilidu (Kölling H., Kurz J.: Auslegeschrift 1 805 156 (1976)).

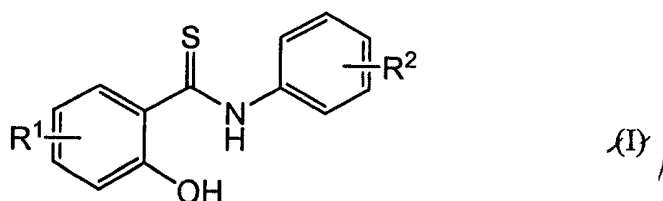
Společnou nevýhodou skupiny metod přípravy thiosalicylanilidů založených na zabránění vzniku vedlejších produktů chráněním hydroxyskupiny nebo přeměnou amidové skupiny salicylanilidů nebo úpravou výchozí salicylové kyseliny je, že zvyšují počet reakčních kroků, a tím obecně snižují výtěžek thiosalicylanilidů a zvyšují ekonomickou náročnost přípravy thiosalicylanilidů. Postup využívající chránění fenolické hydroxyskupiny cyklizací za vzniku derivátů 3-fenyl-2*H*-1,3-benzoxazin-2,4(3*H*)-dionu, které se podrobují tavení se sulfidem fosforečným, mimoto ještě omezuje možnosti substituce. Nelze ho např. použít pro přípravu nitroderivátů (nitrolátky nelze zahřívat na 200 °C) a 4'-methoxyderivátů (nepatrné výtěžky složitých směsí). Postupy spojené s úpravou výchozí kyseliny chráněním hydroxyskupiny nebo thionací vyžadují, aby tento krok byl proveden pro každou použitou kyselinu, což je obzvlášť nevýhodné, jsou-li připravovány thioamidy odvozené od většího počtu různě substituovaných salicylových kyselin.

Thiosalicylanilidy lze připravit i postupy založenými na principu Friedelovy-Craftsovy reakce vhodně substituovaných fenolů s fenylisothiokyanáty za přítomnosti katalyzátorů, jako je např. chlorid hlinitý. Omezení použitelnosti tohoto způsobu přípravy thiosalicylanilidů je dáno obecně známými orientujícími vlivy skupin při elektrofilní substituci. Reakce probíhá přednostně do polohy *para* vůči fenolické hydroxyskupině (Desai R. D.: J. Indian Chem. Soc. 3, 193, 1968). Thiosalicylanilidy vznikají z fenolů teprve tehdy, je-li poloha *para* vůči fenolické hydroxyskupině obsazena např. alkylem, alkoxykupinou nebo halogenem (Ginwala K. K., Trivedi J. P.: J Indian Chem. Soc. 40, 897, 1963; Jagodzinski T.: Synthesis 9, 717, 1988). U vícesytných fenolů probíhá reakce přednostně do polohy *para* vůči jedné

z fenolických hydroxyskupin, je-li taková poloha volná (Gattermann L.: J. Prakt. Chem. **59**, 572, 1899; Yoneyama K.: Agric. Biol. Chem **53**, 2281, 1989). Skupina metod založených na Friedelově-Craftsově reakci fenolů s fenyliothiokyanáty umožňuje připravit pouze thiosalicylanilidy s určitými kombinacemi substituentů v thioacylové části molekuly. Neumožňuje připravit thiosalicylanilidy nesubstituované v thioacylové části molekuly ani thiosalicylanilidy s volnou polohou 5, s výjimkou 4-hydroxythiosalicylanilidů připravovaných z resorcinolu, kdy elektrofilní substitucí do polohy *para* vůči kterékoliv z obou fenolických hydroxyskupin vzniká tentýž produkt. Jako nejvýhodnější katalyzátor se jevil chlorid hlinitý ve dvacetinásobném nadbytku oproti použitému fenyliothiokyanátu a jako nejvhodnější rozpouštědlo sirouhlík (Ginwala K. K., Trivedi J. P.: J. Indian Chem. Soc. **40**, 897, 1963) nebo nitromethan (Jagodzinski T.: Synthesis **9**, 717, 1988). Sirouhlík je vysoce toxický, silně hořlavý a jeho páry se vzduchem vytvářejí výbušnou směs ((Marhold J.: Přehled průmyslové toxikologie. Anorganické látky. 2. vyd. Avicenum, Praha 1980, s. 165.; Casarett and Doulls Toxicology: The Basic Science of Poisons. Eds.: Seils A., Noujaim S. R., Sheinis L. A. 6. vyd. McGraw-Hill, 2001, s. 903–905; <http://www.emergency.cz/cz/05-05.asp>). Také nitromethan je toxický a karcinogenní (Dreisbach R.H.: Handbook of Poisoning. 12. vyd. Norwalk, Appleton and Lange 1987, s. 144; Patty's Industrial Hygiene and Toxicology: Volume 2A, 2B, 2C: Toxicology. Eds.: Clayton G. D., Clayton F. E. 3. vyd. New York, John Wiley Sons, 1981-1982; NCI/NTP Carcinogenesis Technical Report Series; National Cancer Institute/National Toxicology Program; U.S. Department of Health and Human Services, TR-461, 1997; <http://toxnet.nlm.nih.gov>).

Podstata vynálezu

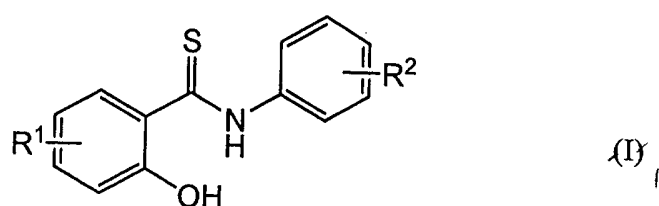
Předmětem vynálezu jsou antimykotika na bázi thiosalicylanilidů obecného vzorce I,



kde R¹ znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl C1 až C15, cykloalkyl C3 až C8, alkoxykupinu C1 až C15, trifluormethyl, nitroskupinu, hydroxyskupinu nebo jejich

kombinaci v polohách 3,4,5 nebo 6, a R^2 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl C1 až C15, cykloalkyl C3 až C8, alkoxykupinu C1 až C15, aryloxykupinu, trifluormethyl nitroskupinu, hydroxykupinu nebo jejich kombinaci v polohách 2,3,4,5 nebo 6, účinná in vitro proti houbám z řádu Mucorales, zejména houbě *Absidia corymbifera*.

Dále předmětem vynálezu jsou antimykobakteriální thiosalicylanilidy účinné in vitro proti *Mycobacterium tuberculosis*, obecného vzorce I,



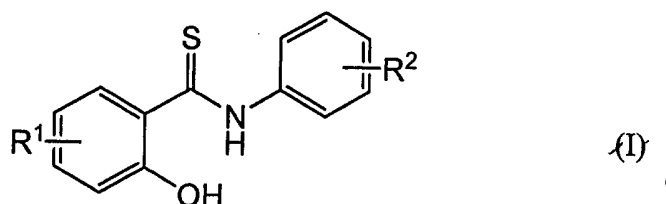
u nichž jsou R^1 a R^2 v kombinacích uvedených v následující tabulce 1:

Tab. 1

Látka	R^1	R^2	Látka	R^1	R^2
1	H	4-F	2	H	4-isoC ₃ H ₇
3	3-CH ₃	H	4	3-CH ₃	4-Cl
5	3-CH ₃	3-Br	6	3-CH ₃	4-Br
7	3-CH ₃	3-F	8	3-CH ₃	4-F
9	3-CH ₃	3-CH ₃	10	3-CH ₃	4-CH ₃
11	3-CH ₃	4-C ₂ H ₅	12	3-CH ₃	4-isoC ₃ H ₇
13	3-CH ₃	4-C ₄ H ₉	14	3-CH ₃	3-Cl,4-F
15	4-CH ₃	H	16	4-CH ₃	4-Cl
17	4-CH ₃	3,4-Cl ₂	18	4-CH ₃	3-Br
20	4-CH ₃	3-F	21	4-CH ₃	4-F
22	4-CH ₃	3-CH ₃	23	4-CH ₃	4-C ₂ H ₅
25	4-CH ₃	4-C ₄ H ₉	26	4-CH ₃	4-sek-C ₄ H ₉

27	5-CH ₃	4-Cl	28	5-CH ₃	3,4-Cl ₂
29	5-CH ₃	3-Br	30	5-CH ₃	4-Br
31	5-CH ₃	3-F	32	5-CH ₃	4-F
33	5-CH ₃	4-CH ₃	34	5-CH ₃	4-C ₂ H ₅
35	5-CH ₃	4-isoC ₃ H ₇	36	5-CH ₃	4-C ₄ H ₉
37	5-CH ₃	4- <i>sek</i> -C ₄ H ₉	38	5-CH ₃	4-OCH ₃
39	5-Cl	3,4-Cl ₂	40	5-Cl	3-Br
41	5-Cl	4-Br	42	5-Cl	3-F
44	5-Cl	4-C ₂ H ₅	45	5-Cl	4-isoC ₃ H ₇
46	5-Cl	4-C ₄ H ₉	47	5-Cl	4- <i>sek</i> -C ₄ H ₉
48	3,5-Cl ₂	3-Br	49	3,5-Cl ₂	3-F
50	3,5-Cl ₂	4-F	51	3,5-Cl ₂	4-CH ₃
52	3,5-Cl ₂	4-C ₂ H ₅	53	3,5-Cl ₂	4-isoC ₃ H ₇
56	5-Br	3-Br	57	5-Br	3-F
58	5-Br	4-F	59	5-Br	3-CH ₃
60	5-Br	4-C ₂ H ₅	61	5-Br	4-isoC ₃ H ₇
62	5-Br	4-C ₄ H ₉	63	5-Br	4- <i>sek</i> -C ₄ H ₉
64	5-Br	4-OCH ₃	65	5-Br	3-NO ₂
69	H	4-Br	72	5-Cl	H
73	5-Cl	4-Cl	74	5-Cl	4-CH ₃
75	5-Cl	4-OCH ₃	76	3,5-Cl ₂	H
80	3,5-Cl ₂	4-OCH ₃	84	5-Br	4-Br

Dále předmětem vynálezu jsou nové dosud nepopsané thiosalicylanilidy obecného vzorce I,



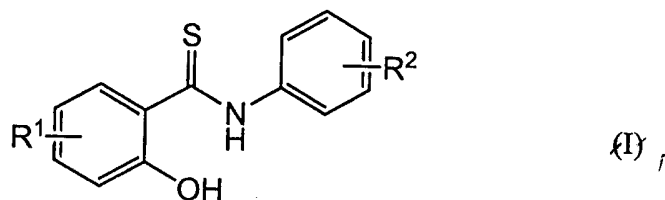
u nichž jsou R¹ a R² v kombinacích uvedených v následující tabulce 2:

Tab. 2

Látka	R ¹	R ²	Látka	R ¹	R ²
1	H	4-F	2	H	4-isoC ₃ H ₇
3	3-CH ₃	H	4	3-CH ₃	4-Cl
5	3-CH ₃	3-Br	6	3-CH ₃	4-Br
7	3-CH ₃	3-F	8	3-CH ₃	4-F
9	3-CH ₃	3-CH ₃	10	3-CH ₃	4-CH ₃
11	3-CH ₃	4-C ₂ H ₅	12	3-CH ₃	4-isoC ₃ H ₇
13	3-CH ₃	4-C ₄ H ₉	14	3-CH ₃	3-Cl,4-F
15	4-CH ₃	H	16	4-CH ₃	4-Cl
17	4-CH ₃	3,4-Cl ₂	18	4-CH ₃	3-Br
19	4-CH ₃	4-Br	20	4-CH ₃	3-F
21	4-CH ₃	4-F	22	4-CH ₃	3-CH ₃
23	4-CH ₃	4-C ₂ H ₅	24	4-CH ₃	4-isoC ₃ H ₇
25	4-CH ₃	4-C ₄ H ₉	26	4-CH ₃	4- <i>sek</i> -C ₄ H ₉
27	5-CH ₃	4-Cl	28	5-CH ₃	3,4-Cl ₂
29	5-CH ₃	3-Br	30	5-CH ₃	4-Br
31	5-CH ₃	3-F	32	5-CH ₃	4-F
33	5-CH ₃	4-CH ₃	34	5-CH ₃	4-C ₂ H ₅
35	5-CH ₃	4-isoC ₃ H ₇	36	5-CH ₃	4-C ₄ H ₉
37	5-CH ₃	4- <i>sek</i> -C ₄ H ₉	38	5-CH ₃	4-OCH ₃
39	5-Cl	3,4-Cl ₂	40	5-Cl	3-Br
41	5-Cl	4-Br	42	5-Cl	3-F
43	5-Cl	4-F	44	5-Cl	4-C ₂ H ₅
45	5-Cl	4-isoC ₃ H ₇	46	5-Cl	4-C ₄ H ₉
47	5-Cl	4- <i>sek</i> -C ₄ H ₉	48	3,5-Cl ₂	3-Br
49	3,5-Cl ₂	3-F	50	3,5-Cl ₂	4-F
51	3,5-Cl ₂	4-CH ₃	52	3,5-Cl ₂	4-C ₂ H ₅
53	3,5-Cl ₂	4-isoC ₃ H ₇	54	3,5-Cl ₂	4-C ₄ H ₉
55	3,5-Cl ₂	4- <i>sek</i> -C ₄ H ₉	56	5-Br	3-Br
57	5-Br	3-F	58	5-Br	4-F
59	5-Br	3-CH ₃	60	5-Br	4-C ₂ H ₅

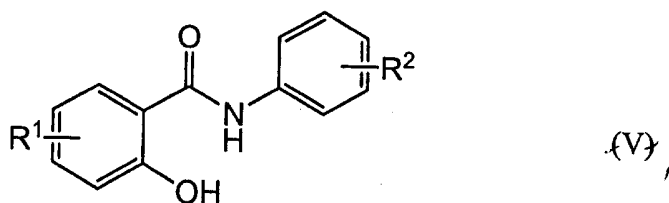
61	5-Br	4-isoC ₃ H ₇	62	5-Br	4-C ₄ H ₉
63	5-Br	4- <i>sek</i> -C ₄ H ₉	64	5-Br	4-OCH ₃
65	5-Br	3-NO ₂	86	4-OCH ₃	4-OCH ₃
87	4-Cl	4-Cl	88	5-OH	4-Cl
89	6-OH	4-Cl	90	3,5-Cl ₂	3-NO ₂
91	H	4-cykloC ₆ H ₁₁			

Dále je předmětem vynálezu způsob přípravy thiosalicylanilidů obecného vzorce I,



kde R¹ znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl C1 až C15, cykloalkyl C3 až C8, alkoxykupinu C1 až C15, trifluormethyl, nitroskupinu, hydroxyskupinu nebo jejich kombinaci v polohách 3,4,5 nebo 6, a R² znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl C1 až C15, cykloalkyl C3 až C8, alkoxykupinu C1 až C15, aryloxykupinu, trifluormethyl nitroskupinu, hydroxyskupinu nebo jejich kombinaci v polohách 2,3,4,5 nebo 6.

Připravují se thionací salicylanilidů obecného vzorce V



kde R¹ a R² mají vpředu uvedený význam, na který se působí thionačním činidlem vybraným ze skupiny tvořené sulfidem fosforečným (P₄S₁₀), Lawessonovým činidlem, pyridinium-1-ylfosfnochloridodithioátem nebo dichloridem *N,N*-dimethylfosforamidothioové kyseliny v molárním poměru salicylanilidu a thionačního činidla 1 : 0.5 až 10, na získanou reakční směs se působí hydrolyzačním činidlem, kterým je kyselina vybraná ze skupiny tvořené kyselinou

chlorovodíkovou, sírovou, fosforečnou, mravenčí, octovou, šťavelovou, citronovou, trifluoroctovou, chloroctovou a sulfonovými kyselinami.

Reakce salicylanilidu s thionačním činidlem se s výhodou provádí přímým tavením reakčních komponent nebo v roztoku pyridinu nebo chlorbenzenu nebo v chlorbenzenu s přídavkem pyridinu nebo triethylaminu nebo diethylaminu nebo triethanolaminu při teplotě varu reakční směsi až do 250 °C při přímém tavení reakčních komponent bez rozpouštědla do zreagování veškerého salicylanilidu.

Reakce salicylanilidu s thionačním činidlem se s výhodou provádí v mikrovlnném reaktoru při výkonu 300 až 1000 W po dobu od 5 minut do 80 minut.

Ze získané reakční směsi po thionaci se může izolovat směs meziproduktů ochlazením, převrstvením vodou nebo ledem nebo vodou s ledem a následnou filtrací nebo dekantací před jejich hydrolýzou, ale nemusí.

Hydrolýza se s výhodou provádí ve vodném prostředí nebo ve směsi organické rozpouštědlo-voda, kde organickým rozpouštědlem se rozumí například cyklohexan, benzen, chlorbenzen, nitrobenzen, ethylbenzen, isopropylbenzen 1,2-dichlorbenzen, chloroform, dichlormethan, toluen nebo xyleny, a to v závislosti na lipofilitě vznikajícího thiosalicylanilidu.

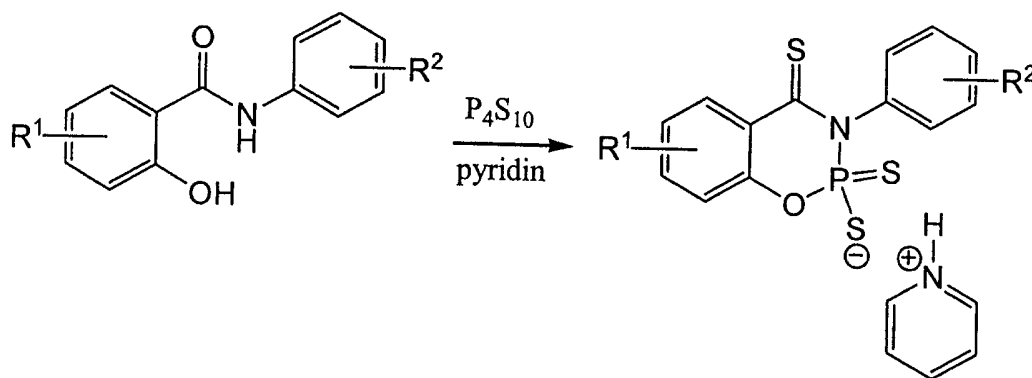
Výchozí salicylanilid se připraví reakcí příslušně substituované salicylové kyseliny s příslušně substituovaným anilinem s výhodou v mikrovlnném reaktoru při výkonu 300 až 1000 W po dobu od 5 minut do 20 minut.

Podle tohoto vynálezu se povedlo odstranit nedostatky výše uvedených dosavadních postupů (Spilker A.: Ber. Deut. Chem. Ges. **22**, 2767, 1889; Dubský J. V., Polster M.: Chem. Listy **40**, 209, 1946; Hara Y., Saika M., Hamamura H.: Japan Kokai Tokkyo Koho JP 2003048876, 2003) vyznačujících se daleko nižším obsahem sulfidu fosforečného v reakční směsi a izolací thiosalicylanilidů přímo z reakční směsi po thionaci. Podle tohoto vynálezu se naopak zvyšuje podíl thionačního činidla v reakční směsi, což má za následek vymizení výchozího salicylanilidu z reakční směsi a ze vzniklých meziproduktů se jejich kyselou hydrolýzou uvolní další thiosalicylanilid.

Jedná se o dvoustupňovou syntézu, avšak bez nutnosti izolace meziproduktu, jehož složení je závislé na použitém thionačním činidle a reakčním prostředí. Jestliže je například thionačním činidlem sulfid fosforečný v prostředí pyridinu, je hlavním meziproduktem substituovaný pyridinium-3-fenyl-2,4-dithio-3,4-dihydro-1,3,2λ⁵-benzoxazafosfinin-2-

- thiolát, který lze izolovat z reakční směsi ve výtěžku okolo 90 až 95 %, viz příklad číslo 8. Jeho izolace se provádí například nalitím reakční směsi na led a dekantací nebo odfiltrováním vyloučených krystalů za sníženého tlaku. Čištění se provede např. krystalizací z ethanolu. Bylo ověřeno, že k thionaci lze místo sulfidu fosforečného použít jiná thionační činidla obsahující v molekule thiofosforyl, např. Lawessonovo činidlo vzorce III; nevýhodou však je větší znečištění takto získaných thiosalicylanilidů balastními látkami oproti syntéze používající sulfid fosforečný, která poskytovala nejvyšší výtěžky a zároveň umožňovala nejsnazší izolaci výsledných thiosalicylanilidů.

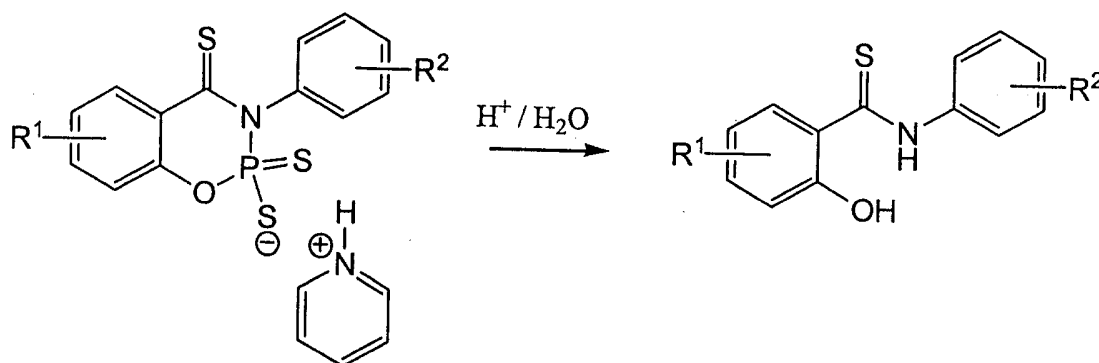
Reakční schema prvního kroku při použití sulfidu fosforečného jako thionačního činidla v prostředí pyridinu:



V prvním reakčním stupni se zahřívá směs salicylanilidu a thionačního činidla, např. sulfidu fosforečného P_4S_{10} v molárním poměru 1 : 0.5 až 1 : 10 v rozpouštědle, například pyridinu, pod zpětným chladičem, minimálně do vymizení výchozího salicylanilidu, obvykle však po dobu 9 až 13 hod. Reakce se ukončí přerušáním zahřívání. Reakční směs se použije bez dalšího zpracování do druhého kroku syntézy nebo se zpracuje, například nalitím na drcený led s vodou a oddělením surového meziproductu filtrací za sníženého tlaku nebo dekantací. Bylo ověřeno, že kromě pyridinu, který představuje optimální reakční prostředí, lze použít i jiná rozpouštědla, například chlorbenzen, nebo směsi rozpouštědel, například směs aprotického a bazického rozpouštědla (např. chlorbenzen-pyridin, chlorbenzen-triethylamin aj.). Dále bylo ověřeno, že thionaci salicylanilidů lze provádět i bez rozpouštědla přímým tavením výchozího salicylanilidu a thionačního činidla, např. sulfidu fosforečného, avšak při dodržení molárního poměru salicylanilidu a thionačního činidla 1 : 0.5 až 1 : 10.

Reakční čas prvního kroku syntézy lze podstatně snížit v mikrovlnném reaktoru, například na 15 až 80 minut za použití rozpouštědla, např. pyridinu, jako reakčního prostředí, nebo na 5 až 30 minut při přímém tavení reakčních komponent bez rozpouštědla, při výkonu od 300 W do 1000 W, nejčastěji 600 W.

Reakční schema druhého kroku – hydrolyzy meziprojektu vzniklého thionací substituovaného salicylanilidu sulfidem fosforečným v pyridinu:



Druhým reakčním krokem je kyselá hydrolyza meziprojektu za vzniku thiosalicylanilidu, kdy se ve vodné vrstvě udržuje pH nižší než 3 přidáním kyseliny, například 35% ~~na~~ kyseliny chlorovodíkové. Množství přidané kyseliny závisí na použité kyselině a na složení a způsobu zpracování reakční směsi v prvním stupni syntézy. Podmínkou zdárného průběhu druhého stupně syntézy je kyselé prostředí, tzn. pH nižší než 7, avšak bylo ověřeno, že je vhodné volit pro hydrolyzu pH nižší než 3, optimálně v rozmezí pH 1 až 2.

Bylo ověřeno, že hydrolyzu meziprojektu lze provádět ve vodném nebo heterogenním prostředí nebo v prostředí tvořeném směsí organické rozpouštědlo-voda. Optimální provedení hydrolyzy se volí podle lipofility připravovaného produktu, tj. v závislosti na substituentech v obou částech molekuly. Šetrné k produktu je provést hydrolyzu například ve směsí organické rozpouštědlo-voda, např. toluen-voda 1:1, chlorbenzen-voda nebo chloroform-voda 1:1, kdy se lipofilnější produkt, tj. thiosalicylanilid hromadí v organické vrstvě a lze ho z ní snadno izolovat, zatímco ve vodné vrstvě zůstávají balastní látky. Hydrolyza ve dvoufázovém systému chloroform-voda probíhá velmi efektivně tak, že při zahřívání spodní chloroformová vrstva vře, čímž dochází k intenzivnímu promíchání celé reakční směsi. Je-li vznikající thiosalicylanilid málo lipofilní, volí se pro hydrolyzu obvykle vodné prostředí.

Velmi významnou výhodou námi navržené metody je, že do druhého kroku syntézy (hydrolyza) lze pokračovat bez izolace meziprojektu, tj. se surovým meziprojektem nebo i s celou reakční směsí po prvním kroku (thionaci), aniž by se to negativně projevilo na výtěžku nebo čistotě připraveného thiosalicylanilidu. Druhý reakční krok je ukončen, když z reakční směsi vymizí meziprojekt nebo jsou detegovatelné pouze jeho stopy, obvykle po 20 až 24 hodinách. Reakční směs se zpracuje způsobem, který odpovídá použitému homogennímu nebo heterogennímu prostředí a rozdělení vzniklého thiosalicylanilidu v reakční směsi. Jestliže se thiosalicylanilid vyskytuje převážně v organické vrstvě, oddělí se organická vrstva

od vodné a organické rozpouštědlo se oddestiluje, nejlépe za sníženého tlaku, buď do sucha, nebo ke krystalizaci. Není-li většina produktu přítomna v organické vrstvě nebo byla-li hydrolyza provedena v homogenním prostředí, odpaří se celá reakční směs nebo popřípadě zvlášť vodná a organická vrstva ke krystalizaci nebo do sucha, nejlépe za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí například sloupcovou chromatografií na silikagelu, nebo krystalizací např. z ethanolu nebo ze směsi ethanol-voda nebo z vody podle lipofility thiosalicylanilidu.

Bylo ověřeno, že také druhý krok syntézy lze provádět v mikrovlnném reaktoru, což vede ke zkrácení reakčního času na 0,5 až 2 hodiny.

Způsobem přípravy podle vynálezu byly připraveno více než 100 thiosalicylanilidů obecného vzorce I obsahujících substituenty s různými vlastnostmi (donory elektronů, akceptory elektronů, hydrofobní a hydrofilní substituenty). Většinou se jedná o nové, dosud nepopsané sloučeniny. Při substituci byly použity různé kombinace substituentů v thioacylové (R^1) a anilidové (R^2) části molekuly. Výťažky se pohybovaly v rozmezí 25 až 75 % teoretického výtěžku, vztaženo na výchozí substituovaný salicylanilid, tj. po dvou reakčních krocích. Výsledné thiosalicylanilidy bylo v některých případech možné izolovat krystalizací, většinou ale byla vhodnější chromatografie na sloupci silikagelu. Všechny připravené thiosalicylanilidy a všechny nové salicylanilidy byly identifikovány pomocí NMR a byla u nich změřena IČ a UV spektra a provedena elementární analýza, která se shodovala s vypočtenými hodnotami s rozdílem do 0,3 %. ^1H NMR spektra byla změřena při frekvenci 300 MHz a ^{13}C NMR spektra při 75 MHz na přístroji VARIAN MERCURY Vx BB 300. Pro měření byly použity roztoky látek v deuteriochloroformu CDCl_3 , hexadeuteriodimethylsulfoxidu $\text{DMSO}-d_6$ nebo hexadeuterioacetonu $(\text{CD}_3)_2\text{CO}-d_6$. Chemické posuny δ (ppm) jsou nepřímo vztaženy k tetramethylsilanu (TMS) jako standardu pomocí zbytkového rozpouštědla ($\text{DMSO}-d_6$: 2,49 (^1H), 39,7 (^{13}C); CDCl_3 : 7,26 (^1H), 77,0 (^{13}C); $(\text{CD}_3)_2\text{CO}-d_6$: 2,04 (^1H), 29,8 (^{13}C)). NMR spektroskopická data odpovídala ve všech případech navržené struktuře a v příkladech jsou uvedena v pořadí: chemický posun δ ; integrovaná intenzita (v protonových spektrech); multiplicita: s (singlet), d (dublet), dd (dublet dubletu), ddd (dublet dubletu dubletů), t (triplet), td (triplet dubletu), q (kvartet), m (multiplet), dm (dublet multipletu), bs (broad singlet), bd (broad dublet), bt (broad triplet); interakční konstanty J v Hz. U thiosalicylanilidů a výchozích salicylanilidů popsaných v odborné literatuře byla nalezena shoda teploty tání s údaji z literatury.

Způsob přípravy thiosalicylanilidů podle vynálezu má oproti dosavadním postupům řadu předností: zejména podstatně rozšiřuje dosavadní syntetické možnosti přípravy thiosalicylanilidů, není náročný finančně ani experimentálně a vede k dobrým výtěžkům čistých produktů. Je vhodný i pro syntézu thiosalicylanilidů, ke kterým lze dospět při použití dosud známých metod jen s obtížemi nebo vůbec ne (např. nitro- a methoxyderiváty).

Analogicky byly navrženým postupem připraveny thiosalicylamidy obecného vzorce II, kde R^1 má stejný význam jako u thiosalicylanilidů obecného vzorce I a R^3 znamená atom vodíku, alkyl C1 až C15, cykloalkyl C3 až C8, aryl, substituovaný aryl nebo arylalifatický substituent, viz příklady číslo 14 až 17.

Ze stereoelektronických důvodů lze předpokládat, že tímto způsobem budou reagovat i analogické amidy odvozené od alifatických, aromatických, arylalifatických, cyklických nebo heterocyklických kyselin substituovaných hydroxyskupinou v poloze 2.

Látky ze skupiny thiosalicylanilidů, které byly tímto způsobem připraveny, mají in vitro antimykotické účinky proti vysoce nebezpečným houbám z řádu Mucorales, jak bylo zjištěno testováním in vitro s výsledkem uvedeným v příkladech číslo 20 a 21. Jmenované houby způsobují u imunoalterovaných pacientů těžké systémové mykózy s krajně nepříznivou prognózou a jsou rezistentní na většinu současných systémových antimykotik kromě vysokých dávek nefrotoxického polyenového antimykotika amfotericinu B, který se používá v kombinaci s razantními chirurgickými zásahy zahrnujícími odstranění postižených tkání. Navzdory intenzivní léčbě se u těchto mykóz udává smrtelný průběh až ve 100 % případů, v závislosti na pacientově základní chorobě a formě mukormykózy (Prabhu R. M., Patel R.: Clin. Microbiol. Infect. Dis. 10 Suppl. 1, 31, 2004; Kerr O. A., Bong C., Wallis C., Tidman M. J.: Brit. J. Dermatol. 150, 1212, 2004). Thiosalicylanilidy připravené pomocí postupů viz příklady číslo 1 až 7 a číslo 9 až 13 překonávají in vitro v účinnosti proti testovaným kmenům hub z řádu Mucorales v praxi používaná polyenová antimykotika amfotericin B nebo nystatin, jak vyplývá z příkladů číslo 20 a 21. Výchozí salicylanilidy, které lze jednoduše a s vysokými výtěžky připravit postupem podle příkladů číslo 18 a 19, jsou proti uvedeným kmenům hub podstatně méně účinné než nově připravené thiosalicylanilidy.

Mezi připravenými thiosalicylanilidy byly nalezeny sloučeniny in vitro vysoce účinné proti *Mycobacterium tuberculosis*, původci tuberkulózy, viz příklad číslo 22. Tuberkulóza je v současné době jedním z globálních zdravotních problémů lidstva a dosud nebyla eradikována ani v jediné zemi. Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) onemocní tuberkulózou až 8 milionů lidí ročně a 3 miliony ročně zemřou. U HIV pozitivních osob a

nemocných s AIDS je tuberkulóza jednou z nejčastějších závažných komplikací zdravotního stavu a příčin smrti. Hrozbou se stává multirezistentní tuberkulóza, která vzdoruje jakékoliv léčbě a vyznačuje se rychlou progresí k smrti (Tripathi R. P., Tewari N., Dwivedi N., Tivari V. K.: Med. Res. Rev. **25**, 93, 2005).

Následující příklady ilustrují tento vynález takovým způsobem, jakým ho lze prakticky provádět. Rozsah tohoto vynálezu však není omezen pouze na uvedené příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava 3',4'-dichlorthiosalicylanilidu (68)

Směs 8,00 g (0,0284 mol) 3',4'-dichlorsalicylanilidu, 6,30 g (0,0142 mol) sulfidu fosforečného a 50 ml pyridinu byla zahřívána pod zpětným chladičem 9 hodin. Poté byla reakční směs převrstvena ledovou drtí (200 g) a destilovanou vodou (100 ml). Vzniklá medovitá hmota byla dekantována a převedena do baňky opatřené magnetickým míchadlem se 150 ml vody a 150 ml toluenu. Přídavkem 3 ml koncentrované (35%) kyseliny chlorovodíkové byla okyselena vodná vrstva na hodnotu $\text{pH} < 3$ a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem za intenzivního míchání 20 hod. Surový produkt byl získán oddělením organické vrstvy, vysušením a oddestilováním toluenu za sníženého tlaku. Závěrečné čištění produktu bylo provedeno sloupcovou chromatografií. Jako mobilní fáze byla použita směs petrolether–aceton 15:1. Stacionární fází byl Silica gel 60 (Fluka) v množství 30 g silikagelu na 1 g surového produktu. Výtěžek činil 5,5 g (64 % teorie) 3',4'-dichlorthiosalicylanilidu o teplotě tání 157 až 158 °C, literatura uvádí 154 až 157 °C (Wagner G., Singer D., Weuffen W.: Pharmazie **21**, 161, 1966).

Příklad 2

Příprava 4,4'-dichlorthiosalicylanilidu (87)

Směs 0,80 g (0,0028 mol) 4,4'-dichlorsalicylanilidu, 1,24 g (0,0028 mol) sulfidu fosforečného a 12 ml pyridinu byla zahřívána pod zpětným chladičem v mikrovlnném reaktoru po dobu 1 hodiny při výkonu 600 W. Poté byla směs převedena do baňky opatřené magnetickým míchadlem a ke směsi bylo přidáno 80 ml vody a 80 ml toluenu. Přídavkem 12 ml koncentrované (35%) kyseliny chlorovodíkové byla okyselena vodná vrstva na hodnotu $\text{pH} < 3$. Následně byla směs umístěna do mikrovlnného reaktoru, kde byla za intenzivního

míchání zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny při výkonu 500 W. Surový produkt byl získán oddělením organické vrstvy, vysušením a oddestilováním toluenu za sníženého tlaku. Závěrečné čištění produktu bylo provedeno sloupcovou chromatografií. Jako mobilní fáze byla použita směs hexan–ethyl-acetát 16:1. Stacionární fází byl Silica gel 60 (Fluka) v množství 30 g silikagelu na 1 g surového produktu. Výtěžek činil 0,55 g (66 % teorie) 4,4'-dichlorthiosalicylanilidu o teplotě tání 146 až 148 °C. ^1H NMR (300 MHz), δ (ppm), J (Hz): (DMSO) δ 6,92 (1H, dd, $J=8,2$ Hz, $J=1,9$ Hz, H5); 7,03-7,06 (1H, m, H3); 7,56 (1H, d, $J=8,2$ Hz, H6); 7,45-7,52 (2H, m, AA', BB', H3', H5'); 7,94-8,01 (2H, m, AA', BB', H2', H6'); 10,43 (1H, bs, OH); 11,82 (1H, bs, NH). ^{13}C NMR (75 MHz), δ (ppm): (DMSO) δ 116,0; 119,0; 124,9; 128,7; 129,8; 129,9; 132,1; 134,9; 138,8; 153,9; 194,2.

Příklad 3

Příprava 3,5-dichlor-4'-methoxythiosalicylanilidu (80)

Směs 1,00 g (0,0032 mol) 3,5-dichlor-4'-methoxysalicylanilidu, 0,71g (0,0016 mol) sulfidu fosforečného a 10 ml pyridinu byla zahřívána pod zpětným chladičem 10 hodin. Poté byla reakční směs převrstvena ledovou drtí (100 g) a po 1 hodině stání za pokojové teploty byla kvantitativně převedena do baňky se 100 ml toluenu, opatřené magnetickým míchadlem. Přídavkem 30 ml 20% kyseliny sírové byla okyslena vodná vrstva na hodnotu $\text{pH} < 3$ a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem za intenzivního míchání 24 hod. Surový produkt byl získán oddělením organické vrstvy, vysušením a oddestilováním toluenu za sníženého tlaku. Závěrečné čištění produktu bylo provedeno sloupcovou chromatografií. Jako mobilní fáze byla použita směs petrolether–ethyl-acetát 16:1. Stacionární fází byl Silica gel 60 (Fluka) v množství 100 g silikagelu na 1 g surového produktu. Výtěžek činil 0,57 g (54 % teorie) 3,5-dichlor-4'-methoxythiosalicylanilidu o teplotě tání 149 až 150 °C, literatura uvádí 140 °C (Bayer A.-G.: Fr. 1522005 (1968)).

Příklad 4

Příprava 4'-sek-butyl-4-methythiosalicylanilidu (26)

Směs 2,00 g (0,007 mol) 4'-sek-butyl-4-methylsalicylanilidu, 1,56 g (0,0035 mol) sulfidu fosforečného a 15 ml pyridinu byla zahřívána pod zpětným chladičem 9 hodin. Poté byla reakční směs převrstvena ledovou drtí (100 g) a destilovanou vodou (50 ml) a po dekantaci byla vzniklá medovitá hmota převedena do baňky opatřené magnetickým míchadlem se 150 ml vody a 150 ml chloroformu. Přídavkem 3 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové (35%) byla okyslena vodná vrstva na hodnotu $\text{pH} < 3$ a směs byla zahřívána

pod zpětným chladičem za intenzivního míchání 24 hod. Surový produkt byl získán oddělením organické vrstvy, vysušením a oddestilováním toluenu za sníženého tlaku. Závěrečné čištění produktu bylo provedeno sloupcovou chromatografií. Jako mobilní fáze byl použit cyklohexan. Stacionární fází byl Silica gel 60 (Fluka) v množství 100 g silikagelu na 1 g surového produktu. Výtěžek činil 1,33 g (63% teorie) 4'-sek-butyl-4-methylthiosalicylanilidu o teplotě tání 119 až 121 °C. ^1H NMR (300 MHz), δ (ppm), J (Hz): (CDCl_3) δ 0,84 (t, 3H, $J=7,15$ Hz, CH_3); 1,26 (d, 3H, $J=7,15$ Hz, CH_3); 1,53-1,70 (m, 2H, CH_2); 2,34 (s, 3H, CH_3); 2,54-2,76 (m, 1H, CH); 6,69-6,76 (m, 1H, H5); 6,86-6,90 (m, 1H, H3); 7,23-7,29 (m AA', BB', 2H, H3', H5'); 7,34 (d, 1H $J=7,97$ Hz, H6); 7,43-7,52 (m AA', BB', 2H, H2', H6'); 8,97 (bs, 1H, OH); 11,34 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (75 MHz), δ (ppm): (CDCl_3) δ 12,2; 21,5; 21,6; 31,1; 41,3; 119,9; 120,5; 120,9; 123,8; 124,8; 127,7; 135,3; 144,8; 147,3; 159,2; 194,9.

Příklad 5

Příprava 3'-fluor-3-methylthiosalicylanilidu (7)

Směs 1,50 g (0,006 mol) 3'-fluor-3-methylsalicylanilidu, 2,66 g (0,006 mol) sulfidu fosforečného a 12 ml pyridinu byla zahřívána pod zpětným chladičem 11 hodin. Po převrstvení reakční směsi ledovou drtí (75 g) a destilovanou vodou (75 ml) byla vzniklá směs kvantitativně převedena do baňky se 150 ml toluenu opatřené magnetickým míchadlem. Přídavkem 5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové (35%) byla okyselena vodná vrstva na hodnotu $\text{pH} < 3$ a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem za intenzivního míchání 24 hod. Surový produkt byl získán oddělením organické vrstvy, vysušením a oddestilováním toluenu za sníženého tlaku. Závěrečné čištění produktu bylo provedeno sloupcovou chromatografií. Jako mobilní fáze byla použita směs petrolether–aceton 15:1. Stacionární fází byl Silica gel 60 (Fluka) v množství 70 g silikagelu na 1 g surového produktu. Výtěžek činil 0,49 g (tj. 31 % teorie) 3'-fluor-3-methylthiosalicylanilidu o teplotě tání 108 až 109 °C. ^1H NMR (300 MHz), δ (ppm), J (Hz): (CDCl_3) δ 2,30 (s, 3H, CH_3); 6,83 (t, 1H, $J=7,69$ Hz, H5); 7,05 (dt, 1H, $J=8,24$ Hz, $J=2,47$ Hz, $J=0,82$ Hz, H5'); 7,24-7,32 (m, 3H, H2', H4', H6'); 7,36-7,51 (m, 2H, H4, H6); 9,01 (bs, 1H, OH); 11,18 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (75 MHz), δ (ppm), J (Hz): (CDCl_3) δ 16,4; 112,4 (d, $J=24,9$ Hz); 114,5 (d, $J=21,2$ Hz); 118,8; 120,4 (d, $J=3,2$ Hz); 121,5; 123,1; 128,8; 130,4 (d, $J=9,1$ Hz); 134,8; 139,0 (d, $J=10,3$ Hz); 157,2; 162,6 (d, $J=247,4$ Hz); 195,8.

Příklad 6

Příprava 4'-brom-5-chlorthiosalicylanilidu (41)

Směs 1,00 g (0,003 mol) 4'-brom-5-chlorsalicylanilidu, 2,67 g (0,006 mol) sulfidu fosforečného a 10 ml pyridinu byla zahřívána pod zpětným chladičem 9 hodin. Poté byla reakční směs nalita do 100 ml studené destilované vody a vzniklý krystalický meziprodukt byl po odfiltrování za sníženého tlaku převeden do baňky opatřené magnetickým míchadlem se 100 ml vody a 100 ml toluenu. Přídavkem 3 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové (35%) byla okyselena vodná vrstva na hodnotu $\text{pH} < 3$ a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem za intenzivního míchání 24 hod. Surový produkt byl získán oddělením organické vrstvy, vysušením a oddestilováním toluenu za sníženého tlaku. Závěrečné čištění produktu bylo provedeno sloupcovou chromatografií. Jako mobilní fáze byl použit cyklohexan. Stacionární fází byl Silica gel 60 (Fluka) v množství 50 g silikagelu na 1 g surového produktu. Výtěžek činil 0,57 g (55 % teorie) 4'-brom-5-chlorthiosalicylanilidu o teplotě tání 174 až 175 °C. ^1H NMR (300 MHz), δ (ppm), J (Hz): (CDCl_3) δ 7,01 (d, $J=8,75$ Hz, 1H, H3); 7,35 (dd, $J=8,75$ Hz, $J=2,19$ Hz, 1H, H4); 7,40-7,52 (m, 3H, H6, H3', H-5'); 7,55-7,63 (m, 2H, H2', H6'); 8,98 (bs, 1H, NH); 10,91 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75 MHz), δ (ppm): (CDCl_3) δ 121,22; 121,35; 122,73; 123,83; 124,44; 126,59; 132,25; 133,45; 134,76; 157,35; 193,30.

Příklad 7

Příprava 3,5-dichlor-4'-ethylthiosalicylanilidu (52)

Směs 2,00 g (0,0065 mol) 3,5-dichlor-4'-ethylsalicylanilidu, 2,89 g (0,0065 mol) sulfidu fosforečného a 10 ml pyridinu byla zahřívána pod zpětným chladičem 9 hodin. Poté byla reakční směs převrstvena ledovou drtí 100 g a destilovanou vodou (50 ml). Vzniklá medovitá hmota byla dekantována a převedena do baňky opatřené magnetickým míchadlem se 100 ml vody a 100 ml toluenu. Přídavkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové (2 ml 35%) byla okyselena vodná vrstva na hodnotu $\text{pH} < 3$ a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem za intenzivního míchání 24 hod. Surový produkt byl získán oddělením organické vrstvy, vysušením a oddestilováním toluenu za sníženého tlaku. Závěrečné čištění produktu bylo provedeno sloupcovou chromatografií. Jako mobilní fáze byla použita směs petrolether–aceton 15:1. Stacionární fází byl Silica gel 60 (Fluka) v množství 30 g silikagelu na 1 g surového produktu. Výtěžek činil 1,40 g (66 % teorie) 3,5-dichlor-4'-ethylthiosalicylanilidu o teplotě tání 147 až 148 °C. ^1H NMR (300 MHz), δ (ppm), J (Hz): (DMSO) δ 1,18 (t, 3H, $J=7,69$ Hz, CH_3); 2,61 (q, 2H, $J=7,69$ Hz, CH_2); 7,23-7,30 (m, AA', BB', 2H, H3', H5'); 7,44

(d, 1H, $J=2,75$ Hz, H4); 7,60 (d, 1H, $J=2,75$ Hz, H6); 7,76-7,83 (m, AA', BB', 2H, H2', H6'); 11,99 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (75 MHz), δ (ppm): (DMSO) δ 15,8; 28,1; 122,8; 123,0; 123,5; 127,2; 128,0; 129,8; 133,7; 137,2; 142,4; 148,3; 191,6.

Příklad 8

Příprava pyridinium-3-(4-chlorfenyl)-2,4-dithio-3,4-dihydro-1,3,2 λ^5 -benzoxazafosfinin-2-thiolátu

4,95 g (0,02 mol) 4'-chlorsalicylanilidu bylo rozpuštěno ve 40,0 ml pyridinu a za studena bylo přidáno 8,89 g (0,02 mol) sulfidu fosforečného. Reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC v mobilní fázi aceton–petrolether 1:4, toluen–ethyl-acetát 9:1 a ethyl-acetát. Výchozí 4'-chlorsalicylanilid zcela vymizel po 2,5 hodinách. Po dalších 6 hodinách byla reakční směs ochlazena na pokojovou teplotu a nalita na směs 200 g ledové drti a 200 ml destilované vody. Po 48 hodin stání za pokojové teploty byly vyloučené krystaly odfiltrovány za sníženého tlaku a podrobeny krystalizaci z ethanolu. Výtěžek byl 7,84 g (90 % teorie) pyridinium-3-(4-chlorfenyl)-2,4-dithio-3,4-dihydro-1,3,2 λ^5 -benzoxazafosfinin-2-thiolátu o teplotě tání 165 až 167 °C. ^1H NMR (300 MHz), δ (ppm), J (Hz): (DMSO) δ 7,07-7,13 (m, 1H, H8); 7,14-7,22 (m, 1H, H6); 7,26-7,32 (m, 2H, H3', H5'); 7,42-7,47 (m, 2H, H2', H6'); 7,52-7,61 (m, 1H, H7); 8,02-8,08 (m, 2H, H3'', H5''); 8,35 (dd, 1H, $J=8,24$ Hz, $J=1,65$ Hz, H5); 8,58 (tt, 1H, $J=7,96$ Hz, $J=1,64$ Hz, H4''); 8,88-8,94 (m, 2H, H2'', H6''). ^{13}C NMR (75 MHz), δ (ppm): (DMSO) δ 119,9; 123,2; 125,5; 127,3; 128,5; 131,3; 131,8; 133,8; 134,4; 142,2; 142,7; 146,2; 149,8; 193,4.

Příklad 9

Příprava 4'-chlorthiosalicylanilidu (67)

4,36 g (0,01 mol) pyridinium-3-(4-chlorfenyl)-2,4-dithio-3,4-dihydro-1,3,2 λ^5 -benzoxazafosfinin-2-thiolátu bylo suspendováno ve směsi 200 ml toluenu a 200 ml destilované vody. Reakční směs byla okyselena přidávkou 2 ml 35% kyseliny chlorovodíkové a zahřívána za teploty varu pod zpětným chladičem do vymizení pyridinium-3-(4-chlorfenyl)-2,4-dithio-3,4-dihydro-1,3,2 λ^5 -benzoxazafosfinin-2-thiolátu (25 hod). Po celou dobu reakce bylo pH vodné vrstvy udržováno na hodnotě 1-3. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC v mobilních fázích hexan–aceton 4:1, toluen–ethyl-acetát 9:1 a ethyl-acetát. Surový produkt byl získán oddělením organické vrstvy, vysušením a oddestilováním toluenu za sníženého tlaku. Závěrečné čištění produktu bylo provedeno sloupcovou chromatografií. Jako mobilní fáze byla použita směs petrolether–aceton 15:1. Stacionární fází byl Silica gel 60 (Fluka)

v množství 40 g silikagelu na 1g surového produktu. Výtěžek činil 2,16 g (82 % teorie) 4'-chlorthiosalicylanilidu o teplotě tání 113 až 114 °C, literatura uvádí 113 až 115 °C (Wagner G., Singer D., Weuffen W.: Pharmazie **21**, 161, 1966).

Příklad 10

Příprava 4'-chlorthiosalicylanilidu (67)

Směs 2,47 g (0,01 mol) 4'-chlorsalicylanilidu, 4,45 g (0,01 mol) sulfidu fosforečného a 50 ml chlorbenzenu byla zahřívána pod zpětným chladičem. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC. Výchozí 4'-chlorsalicylanilid zcela vymizel po 90 minutách. Po 3 hodinách byla reakční směs nalita na směs 100 g ledové drti a 100 g destilované vody. Po 48 hodinách bylo přidáno 200 ml chlorbenzenu. Přídavkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové (1 ml 35%) byla okyselena vodná vrstva na hodnotu $\text{pH} < 3$ a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem za intenzivního míchání 23 hod. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC. Surový produkt byl získán oddělením organické vrstvy, vysušením a oddestilováním chlorbenzenu za sníženého tlaku. Závěrečné čištění produktu bylo provedeno sloupcovou chromatografií. Jako mobilní fáze bylo použito směsi petrolether–aceton 15:1. Stacionární fází byl Silica gel 60 (Fluka) v množství 50 g silikagelu na 1g surového produktu. Výtěžek činil 1,60 g (61 % teorie) 4'-chlorthiosalicylanilidu o teplotě tání 113 až 115 °C, literatura uvádí 113 až 115 °C (Wagner G., Singer D., Weuffen W.: Pharmazie **21**, 161, 1966).

Příklad 11

Příprava 4'-chlor-2,6-dihydroxythiobenzanilidu (89)

Směs 1,0 g (0,0038 mol) 4'-chlor-2,6-dihydroxybenzanilidu, 1,53 g (0,0038 mol) Lawessonova činidla a 15 ml pyridinu byla zahřívána pod zpětným chladičem v mikrovlnném reaktoru po dobu 80 minut při výkonu 600 W. Poté byla směs převedena do baňky opatřené magnetickým míchadlem ke směsi 100 ml vody a 100 ml toluenu. Přídavkem 15 ml koncentrované (35%) kyseliny chlorovodíkové byla vodná vrstva okyselena na hodnotu $\text{pH} < 3$. Následně byla směs zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 15 hodin. Surový produkt byl získán oddělením organické vrstvy, vysušením a oddestilováním toluenu za sníženého tlaku. Závěrečné čištění produktu bylo provedeno sloupcovou chromatografií. Jako mobilní fáze byla použita směs chloroform–ethanol, gradientová eluce z 1:0 na 3:7. Stacionární fází byl Silica gel 60 (Fluka) v množství 100g na 1g surového produktu. Výtěžek činil 0,4 g (38 % teorie) 4'-chlor-2,6-dihydroxythiobenzanilidu o teplotě tání 188 až 190 °C. ^1H NMR (300 MHz), δ (ppm), J (Hz): (CD_3COCD_3) δ 6,50 (d, 2H, $J=8,2$ Hz, H3, H5); 7,15 (t, 1H, $J=8,2$ Hz,

H4); 7,44-7,55 (m, AA', BB', 2H, H3', H5'); 7,75-7,86 (m, AA', BB', 2H, H2', H6'); 10,47 (bs, 2H, OH); 11,50 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (75 MHz), δ (ppm): (CD_3COCD_3) δ 109,2; 114,6; 127,4; 128,6; 132,4; 133,2; 138,5; 157,5; 193,4.

Příklad 12

Příprava 4'-chlor-2,4-dihydroxythiobenzanilidu

Směs 1,0 g (0,0038 mol) 4'-chlor-2,4-dihydroxybenzanilidu, 1,68 g (0,0038 mol) sulfidu fosforečného a 15 ml pyridinu byla zahřívána pod zpětným chladičem v mikrovlnném reaktoru po dobu 70 minut při výkonu 600 W. Poté byla směs převedena do baňky opatřené magnetickým míchadlem ke směsi 150 ml vody a 150 ml chloroformu. Přídavkem 15 ml koncentrované (35%) kyseliny chlorovodíkové byla vodná vrstva okyselena na hodnotu $\text{pH} < 3$. Následně byla směs zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 11 hodin. Surový produkt byl získán oddělením organické vrstvy, vysušením a oddestilováním chloroformu. Závěrečné čištění produktu bylo provedeno sloupcovou chromatografií. Jako mobilní fáze byla použita směs chloroform–ethanol, gradientová eluce od 1:0 do 3:7. Stacionární fází byl Silica gel 60 (Fluka) v množství 120g na 1g surového produktu. Výtěžek činil 0,6 g (57 % teorie) 4'-chlor-2,4-dihydroxythiobenzanilidu o teplotě tání 175 až 177 °C, literatura uvádí 177 až 178 °C (Matysiak J., Niewiadomy A., Macik-Niewiadomy G.: Eur. J. Pharm. Sci. 35, 393, 2000).

Příklad 13

Příprava 4'-chlor-2,5-dihydroxythiobenzanilidu (88)

Směs 1,0 g (0,0038 mol) 4'-chlor-2,5-dihydroxybenzanilidu, 1,68 g (0,0038 mol) sulfidu fosforečného a 15 ml pyridinu byla zahřívána pod zpětným chladičem v mikrovlnném reaktoru po dobu 80 minut při výkonu 600 W. Poté byla reakční směs převrstvena ledovou drtí (100 g) a po dekantaci byla vzniklá hmota převedena do baňky opatřené magnetickým míchadlem se 150 ml vody a 150 ml chloroformu. Přídavkem 3 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové (35%) byla okyselena vodná vrstva na hodnotu $\text{pH} < 3$. Následně byla směs umístěna do mikrovlnného reaktoru, kde byla za intenzivního míchání zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny při výkonu 600 W. Surový produkt byl získán oddělením organické vrstvy, vysušením a oddestilováním chloroformu. Závěrečné čištění produktu bylo provedeno sloupcovou chromatografií. Jako mobilní fáze byla použita směs chloroform–ethanol, gradientová eluce z 1:0 na 3:7. Stacionární fází byl Silica gel 60 (Fluka) v množství 70g na 1g surového produktu. Výtěžek činil 0,62 g (59 % teorie) 4'-chlor-2,5-dihydroxythiobenzanilidu o teplotě tání 172 až 174 °C. ^1H NMR (300 MHz), δ (ppm), J (Hz): (CD_3COCD_3) δ 6,84 (d, 1H, J=8,8 Hz, H3); 6,92 (dd, 1H, J=8,8 Hz, H4); 7,36 (d, 1H, J=2,9

Hz, H6), 7,44-7,51 (m, AA', BB', 2H, H3', H5'); 7,77-7,89 (m, AA', BB', 2H, H2', H6'); 11,80 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (75 MHz), δ (ppm): (CD_3COCD_3) δ 115,3; 119,4; 121,3; 126,2; 127,2; 129,5; 132,1; 139,0; 150,4; 150,7; 195,9.

Příklad 14

Příprava 4'-chlor-5-methylsalicylanilidu

K směsi 5 g (0,033 mol) kyseliny 5-methylsalicylové a 4,2 g (0,033 mol) 4-chloranilinu v 50 ml chlorbenzenu bylo přikapáno 1,5 ml (2,3 g; 0,017 mol) chloridu fosforitého. Reakční směs byla umístěna do mikrovlnného reaktoru a zahřívána pod zpětným chladičem 15 min při výkonu 600 W. Produkt byl po oddestilování chlorbenzenu rekrystalizován ze směsi ethanol–voda. Výtěžek činil 8,0 g (93 % teorie) 4'-chlor-5-methylsalicylanilidu o teplotě tání 197 až 198 °C, literatura uvádí 197 až 198 °C (Waisser K. *et al.*: Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. **336**, 53, 2003).

Příklad 15

Příprava 4,4'-dichlorsalicylanilidu

1 g (0,0058 mol) kyseliny 4-chlorsalicylové a 0,74 g (0,0058 mol) 4-chloranilinu bylo rozpuštěno v 25 ml acetonu ve 100 ml baňce s kulatým dnem. K roztoku byly přidány 2 g Fluka Silica gelu 60 a směs byla odpařena na vakuové odparce. Směs byla podrobena reakci v mikrovlnném reaktoru po dobu 10 min při výkonu 300 W. Poté byla směs suspendována v 30 ml acetonu a přefiltrována za sníženého tlaku. Surový produkt byl získán odpařením filtrátu do sucha a podroben krystalizaci ze směsi ethanol–voda. Výtěžek činil 1,47 g (90 % teorie) 4,4'-dichlorsalicylanilidu o teplotě tání 221 až 223 °C, literatura uvádí 222 až 223 °C (Waisser K. *et al.*: Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. **336**, 53, 2003).

Příklad 16

Antimykotická aktivita in vitro proti *Absidia corymbifera* z řádu Mucorales

Hodnocení antimykotické aktivity připravených látek proti kmenu *Absidia corymbifera* 272 bylo provedeno *in vitro* mikrodiluční bujónovou metodou (Klimešová V. *et al.*: Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. **329**, 438, 1996) za použití živného média RPMI 1640 (SEVAPHARMA) při pH 7. Jako standardy byla použita polyenová antimykotika amfotericin B a nystatin. Sloučeniny byly rozpuštěny v dimethylsulfoxidu. Minimální inhibiční koncentrace (MIC; $\mu\text{mol dm}^{-3}$) byly stanoveny po 24 a 48 hodinách statické inkubace při 35 °C a jsou uvedeny v tabulce 3.

Tab. 3

Minimální inhibiční koncentrace MIC [$\mu\text{mol dm}^{-3}$]							
Látka	R ¹	R ²	MIC 24h/48h	Látka	R ¹	R ²	MIC 24h/48h
1	H	4-F	0,49/0,98	2	H	4-isoC ₃ H ₇	0,98/0,98
3	3-CH ₃	H	0,98/0,98	4	3-CH ₃	4-Cl	0,49/0,98
5	3-CH ₃	3-Br	0,49/0,49	6	3-CH ₃	4-Br	0,24/0,48
7	3-CH ₃	3-F	0,98/1,95	8	3-CH ₃	4-F	0,98/0,98
9	3-CH ₃	3-CH ₃	0,49/0,98	10	3-CH ₃	4-CH ₃	0,24/0,24
11	3-CH ₃	4-C ₂ H ₅	0,12/0,24	12	3-CH ₃	4-isoC ₃ H ₇	0,12/0,24
13	3-CH ₃	4-C ₄ H ₉	0,49/0,98	14	3-CH ₃	3-Cl,4-F	- /3,91
15	4-CH ₃	H	0,49/0,98	16	4-CH ₃	4-Cl	0,24/0,24
17	4-CH ₃	3,4-Cl ₂	0,24/0,49	18	4-CH ₃	3-Br	0,24/0,49
19	4-CH ₃	4-Br	1,95/1,95	20	4-CH ₃	3-F	0,24/0,49
21	4-CH ₃	4-F	0,49/0,49	22	4-CH ₃	3-CH ₃	0,49/0,98
23	4-CH ₃	4-C ₂ H ₅	0,98/0,98	24	4-CH ₃	4-isoC ₃ H ₇	1,95/1,95
25	4-CH ₃	4-C ₄ H ₉	3,91/3,91	26	4-CH ₃	4-s-C ₄ H ₉	1,95/3,91
27	5-CH ₃	4-Cl	0,98/1,95	28	5-CH ₃	3,4-Cl ₂	0,98/3,91
29	5-CH ₃	3-Br	0,49/1,95	30	5-CH ₃	4-Br	3,91/3,91
31	5-CH ₃	3-F	0,98/1,95	32	5-CH ₃	4-F	1,95/1,95
33	5-CH ₃	4-CH ₃	0,98/1,95	34	5-CH ₃	4-C ₂ H ₅	1,95/3,91
35	5-CH ₃	4-isoC ₃ H ₇	3,91/3,91	36	5-CH ₃	4-C ₄ H ₉	1,95/3,91
37	5-CH ₃	4-s-C ₄ H ₉	1,95/3,91	38	5-CH ₃	4-OCH ₃	0,98/1,95
39	5-Cl	3,4-Cl ₂	0,98/0,98	40	5-Cl	3-Br	1,95/1,95
41	5-Cl	4-Br	0,03/0,03	42	5-Cl	3-F	0,49/0,98
43	5-Cl	4-F	0,98/1,95	44	5-Cl	4-C ₂ H ₅	0,98/0,98
45	5-Cl	4-isoC ₃ H ₇	1,95/1,95	46	5-Cl	4-C ₄ H ₉	1,95/1,95
47	5-Cl	4-s-C ₄ H ₉	1,95/3,91	48	3,5-Cl ₂	3-Br	0,12/0,12
49	3,5-Cl ₂	3-F	0,48/0,48	50	3,5-Cl ₂	4-F	0,06/0,12
51	3,5-Cl ₂	4-CH ₃	0,06/0,12	52	3,5-Cl ₂	4-C ₂ H ₅	0,03/0,03
53	3,5-Cl ₂	4-isoC ₃ H ₇	0,06/0,12	54	3,5-Cl ₂	4-C ₄ H ₉	0,12/0,12

55	3,5-Cl ₂	4- <i>s</i> -C ₄ H ₉	0,12/0,12	56	5-Br	3-Br	0,49/0,49
57	5-Br	3-F	0,49/0,49	58	5-Br	4-F	0,49/0,49
59	5-Br	3-CH ₃	0,24/0,24	60	5-Br	4-C ₂ H ₅	0,49/0,49
61	5-Br	4-isoC ₃ H ₇	0,49/0,98	62	5-Br	4-C ₄ H ₉	1,95/3,91
63	5-Br	4- <i>s</i> -C ₄ H ₉	3,91/3,91	64	5-Br	4-OCH ₃	0,49/0,98
65	5-Br	3-NO ₂	0,49/0,98	66	H	H	0,98/0,98
67	H	4-Cl	0,49/0,49	68	H	3,4-Cl ₂	0,49/0,49
69	H	4-Br	0,49/0,49	70	H	4-CH ₃	0,49/0,49
71	5-CH ₃	H	0,98/0,98	72	5-Cl	H	0,49/0,49
73	5-Cl	4-Cl	0,98/0,98	74	5-Cl	4-CH ₃	0,98/0,98
75	5-Cl	4-OCH ₃	0,98/0,98	76	3,5-Cl ₂	H	0,24/0,24
77	3,5-Cl ₂	4-Cl	0,24/0,24	78	3,5-Cl ₂	3,4-Cl ₂	0,49/0,98
79	3,5-Cl ₂	4-Br	0,12/0,12	80	3,5-Cl ₂	4-OCH ₃	0,24/0,24
81	5-Br	H	1,95/1,95	82	5-Br	4-Cl	0,98/0,98
83	5-Br	3,4-Cl ₂	0,49/0,49	84	5-Br	4-Br	0,49/0,49
85	5-Br	4-CH ₃	1,95/1,95	Amfotericin B		2,16/4,32	
				Nystatin		34,56/34,56	

Příklad 17

Antimykotická aktivita proti houbám z řádu Mucorales

Hodnocení antimykotické aktivity připravených látek proti sbírkovým kmenům *Absidia corymbifera* 1144, *Mucor mucedo* 809, *Rhizopus oryzae* 853 a klinickým izolátům *Rhizopus* 7580/02 a *Mucor* 9255/03 bylo provedeno in vitro postupem podle příkladu 20. Jako standardy byla použita polyenová antimykotika amfotericin B a nystatin. Minimální inhibiční koncentrace (MIC; $\mu\text{mol dm}^{-3}$) jsou uvedeny v tabulce 4.

Tab. 4

Minimální inhibiční koncentrace MIC [$\mu\text{mol dm}^{-3}$]							
L.	R ¹	R ²	AC2 24h/48h	MM 24h/48h	RO 24h/48h	Muc1 24h/48h	Muc2 24h/48h
4	3-CH ₃	4-Cl	0,98/0,98	0,98/0,98	≤0,06/0,24	0,98/1,95	≤0,06/0,06
5	3-CH ₃	3-Br	0,49/0,49	0,49/0,49	≤0,06/0,24	0,49/1,95	≤0,06/0,24
6	3-CH ₃	4-Br	0,49/0,49	0,49/0,49	0,12/0,24	0,24/1,95	≤0,06/0,49

7	3-CH ₃	3-F	1,95/1,95	1,95/1,95	0,12/0,49	0,49/3,91	≤0,06/0,12
8	3-CH ₃	4-F	1,95/1,95	1,95/1,95	0,06/0,12	0,49/1,95	0,24/0,49
32	5-CH ₃	4-F	7,81/7,81	15,63/15,63	0,98/7,81	3,91/3,91	0,24/3,91
39	5-Cl	3,4-Cl ₂	0,98/0,98	1,95/1,95	0,24/0,49	0,98/0,98	0,24/0,98
42	5-Cl	3-F	1,95/3,91	3,91/3,91	0,24/0,98	0,24/0,98	0,24/0,24
45	5-Cl	4-isoC ₃ H ₇	0,98/0,98	1,95/1,95	0,98/3,91	3,91/3,91	0,24/0,49
46	5-Cl	4-C ₄ H ₉	0,49/0,98	0,98/1,95	15,63/31,25	15,63/31,25	0,49/0,98
47	5-Cl	4-s-C ₄ H ₉	0,98/0,98	0,98/1,95	3,91/3,91	3,91/3,91	0,49/0,49
49	3,5-Cl ₂	3-F	1,95/1,95	1,95/3,91	0,06/0,12	0,24/0,24	0,12/0,98
51	3,5-Cl ₂	4-CH ₃	0,98/0,98	0,98/0,98	0,24/1,95	3,91/7,81	≤0,06/0,12
53	3,5-Cl ₂	4-isoC ₃ H ₇	0,24/0,49	0,49/0,49	1,95/3,91	3,91/7,81	0,06/0,12
54	3,5-Cl ₂	4-C ₄ H ₉	0,12/0,12	0,24/0,24	1,95/1,95	1,95/3,91	0,12/0,24
55	3,5-Cl ₂	4-s-C ₄ H ₉	0,24/0,24	0,24/0,49	1,95/1,95	3,91/3,91	0,12/0,24
73	5-Cl	4-Cl	0,98/0,98	1,95/1,95	≤0,06/0,12	≤0,06/0,24	0,12/0,24
74	5-Cl	4-CH ₃	0,98/0,98	0,98/0,98	3,91/7,81	3,91/7,81	0,12/0,12
76	3,5-Cl ₂	H	3,91/3,91	1,95/3,91	≤0,06/0,06	≤0,06/0,24	0,12/0,12
77	3,5-Cl ₂	4-Cl	0,98/0,98	0,98/0,98	≤0,06/0,06	0,12/0,12	0,12/0,12
80	3,5-Cl ₂	4-OCH ₃	1,95/1,95	1,95/1,95	0,12/0,24	3,91/3,91	0,49/0,49
81	5-Br	H	3,91/3,91	3,91/3,91	3,91/7,81	7,81/7,81	0,24/1,95
82	5-Br	4-Cl	0,98/1,95	1,95/7,81	0,06/0,49	0,12/1,95	0,24/0,24
85	5-Br	4-CH ₃	1,95/1,95	1,95/1,95	7,81/7,81	7,81/7,81	0,24/0,24
Amfotericin B			1,08/2,16	2,16/2,16	2,16/2,16	2,16/2,16	0,27/0,54
Nystatin			4,32/8,64	4,32/8,64	4,32/8,64	8,64/17,28	2,16/4,32

testované kmeny: **AC2** - *Absidia corymbifera* 1144; **MM** - *Mucor mucedo* 809; **RO** - *Rhizopus oryzae* 853; **Muc1** - *Rhizopus* 7580/02 (klinický izolát); **Muc2** - *Mucor* 9255/03 (klinický izolát)

Příklad 18

Antimykobakteriální aktivita thiosalicylanilidů proti *Mycobacterium tuberculosis*

Antimykobakteriální aktivita byla hodnocena standardním postupem Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility (<http://www.taacf.org/about-TAACF.htm>; Collins L., Franzblau S. G.: Antimicrob. Agents Chemother. **41**, 1004, 1997). Sloučeniny byly nejprve testovány in vitro na aktivitu proti kmeni *M. tuberculosis* H₃₇Rv

(ATCC 27294) v koncentraci odpovídající 6,25 $\mu\text{g/ml}$ a jejich aktivita byla vyjádřena v procentech. U sloučenin s aktivitou větší než 90 % se stanovuje minimální inhibiční koncentrace (MIC) v $\mu\text{g/ml}$ jako nejnižší koncentrace, která způsobuje 90% pokles aktivity oproti kontrole. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5.

Tab. 5

Antimykobakteriální aktivita thiosalicylanilidů proti <i>Mycobacterium tuberculosis</i>									
L.	R ¹	R ²	% inh.	MIC [$\mu\text{g/ml}$]	L.	R ¹	R ²	% inh.	MIC [$\mu\text{g/ml}$]
1	H	4-F	97	-	2	H	4-isoC ₃ H ₇	99	-
3	3-CH ₃	H	100	-	4	3-CH ₃	4-Cl	94	0,39
5	3-CH ₃	3-Br	100	-	6	3-CH ₃	4-Br	94	1,56
7	3-CH ₃	3-F	82	-	8	3-CH ₃	4-F	83	-
9	3-CH ₃	3-CH ₃	97	-	10	3-CH ₃	4-CH ₃	94	0,39
11	3-CH ₃	4-C ₂ H ₅	95	-	12	3-CH ₃	4-isoC ₃ H ₇	93	-
13	3-CH ₃	4-C ₄ H ₉	97	-	14	3-CH ₃	3-Cl,4-F	96	-
15	4-CH ₃	H	95	-	16	4-CH ₃	4-Cl	96	-
17	4-CH ₃	3,4-Cl ₂	94	0,2	18	4-CH ₃	3-Br	95	-
20	4-CH ₃	3-F	96	-	21	4-CH ₃	4-F	96	-
22	4-CH ₃	3-CH ₃	94	-	23	4-CH ₃	4-C ₂ H ₅	97	-
25	4-CH ₃	4-C ₄ H ₉	96	-	26	4-CH ₃	4-sek-C ₄ H ₉	97	-
27	5-CH ₃	4-Cl	97	0,39	28	5-CH ₃	3,4-Cl ₂	96	0,2
29	5-CH ₃	3-Br	96	0,2	30	5-CH ₃	4-Br	95	<0,1
31	5-CH ₃	3-F	95	0,2	32	5-CH ₃	4-F	96	0,39
33	5-CH ₃	4-CH ₃	96	0,2	34	5-CH ₃	4-C ₂ H ₅	97	<0,1
35	5-CH ₃	4-isoC ₃ H ₇	99	<0,1	36	5-CH ₃	4-C ₄ H ₉	99	0,2
37	5-CH ₃	4-sek-C ₄ H ₉	100	<0,1	38	5-CH ₃	4-OCH ₃	99	0,39
39	5-Cl	3,4-Cl ₂	99	0,2	40	5-Cl	3-Br	98	<0,1
41	5-Cl	4-Br	96	0,2	42	5-Cl	3-F	97	-
44	5-Cl	4-C ₂ H ₅	98	<0,1	45	5-Cl	4-isoC ₃ H ₇	98	<0,1
46	5-Cl	4-C ₄ H ₉	98	0,2	47	5-Cl	4-sek-C ₄ H ₉	97	<0,1
48	3,5-Cl ₂	3-Br	97	3,13	49	3,5-Cl ₂	3-F	96	3,13
50	3,5-Cl ₂	4-F	95	3,13	51	3,5-Cl ₂	4-CH ₃	88	-

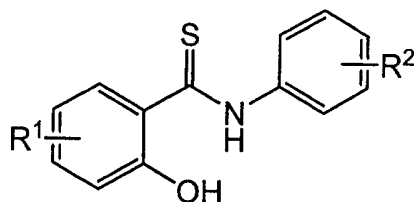
52	3,5-Cl ₂	4-C ₂ H ₅	89	-	53	3,5-Cl ₂	4-isoC ₃ H ₇	86	-
56	5-Br	3-Br	95	0,2	57	5-Br	3-F	94	0,39
58	5-Br	4-F	93	0,2	59	5-Br	3-CH ₃	98	<0,1
60	5-Br	4-C ₂ H ₅	100	-	61	5-Br	4-isoC ₃ H ₇	93	0,39
62	5-Br	4-C ₄ H ₉	94	3,13	63	5-Br	4-sek-C ₄ H ₉	94	0,39
64	5-Br	4-OCH ₃	93	0,39	65	5-Br	3-NO ₂	93	6,25
69	H	4-Br	98	<0,1	72	5-Cl	H	97	0,39
73	5-Cl	4-Cl	94	0,2	74	5-Cl	4-CH ₃	96	<0,1
75	5-Cl	4-OCH ₃	98	0,2	76	3,5-Cl ₂	H	96	6,25
80	3,5-Cl ₂	4-OCH ₃	96	3,13	84	5-Br	4-Br	93	0,2
Standard			MIC [µg/ml]		Standard			MIC [µg/ml]	
Isoniazid			0.025-0.2		Ethambutol			0.95-7.5	
Rifampin			0.06-0.5		Ethionamid			0.3-10	
Pyrazinamid			6-60						

Průmyslová využitelnost

Thisalicylanilidy připravené uvedeným způsobem lze použít pro přípravu léčiv pro humánní a veterinární medicínu a dále jako fungicidní, herbicidní nebo algicidní prostředky v zemědělství, popřípadě jako meziprodukty pro přípravu například heterocyklických nebo koordinačních sloučenin využitelných výše uvedeným způsobem.

PATENTOVÉ NÁROKY

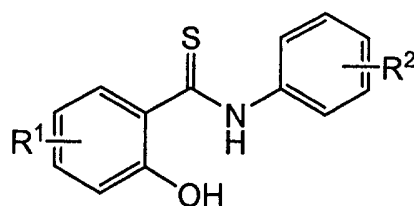
1. Antimykotické thiosalicylanilidy obecného vzorce I,



(I)

kde R¹ znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl C1 až C15, cykloalkyl C3 až C8, alkoxykupinu C1 až C15, trifluormethyl, nitroskupinu, hydroxyskupinu nebo jejich kombinaci v polohách 3,4,5 nebo 6, a R² znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl C1 až C15, cykloalkyl C3 až C8, alkoxykupinu C1 až C15, aryloxykupinu, trifluormethyl nitroskupinu, hydroxyskupinu nebo jejich kombinaci v polohách 2,3,4,5 nebo 6, účinné in vitro proti houbám z řádu Mucorales, zejména houbě *Absidia corymbifera*.

2. Antimykobakteriální thiosalicylanilidy účinné in vitro proti *Mycobacterium tuberculosis* obecného vzorce I,



(I)

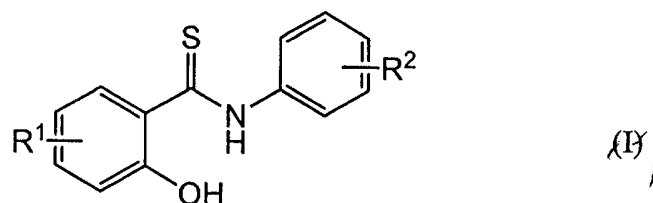
u nichž jsou R¹ a R² v kombinacích uvedených v následující tabulce 1:

Tab. 1

Látka	R ¹	R ²	Látka	R ¹	R ²
1	H	4-F	2	H	4-isoC ₃ H ₇
3	3-CH ₃	H	4	3-CH ₃	4-Cl
5	3-CH ₃	3-Br	6	3-CH ₃	4-Br

7	3-CH ₃	3-F	8	3-CH ₃	4-F
9	3-CH ₃	3-CH ₃	10	3-CH ₃	4-CH ₃
11	3-CH ₃	4-C ₂ H ₅	12	3-CH ₃	4-isoC ₃ H ₇
13	3-CH ₃	4-C ₄ H ₉	14	3-CH ₃	3-Cl,4-F
15	4-CH ₃	H	16	4-CH ₃	4-Cl
17	4-CH ₃	3,4-Cl ₂	18	4-CH ₃	3-Br
20	4-CH ₃	3-F	21	4-CH ₃	4-F
22	4-CH ₃	3-CH ₃	23	4-CH ₃	4-C ₂ H ₅
25	4-CH ₃	4-C ₄ H ₉	26	4-CH ₃	4- <i>sek</i> -C ₄ H ₉
27	5-CH ₃	4-Cl	28	5-CH ₃	3,4-Cl ₂
29	5-CH ₃	3-Br	30	5-CH ₃	4-Br
31	5-CH ₃	3-F	32	5-CH ₃	4-F
33	5-CH ₃	4-CH ₃	34	5-CH ₃	4-C ₂ H ₅
35	5-CH ₃	4-isoC ₃ H ₇	36	5-CH ₃	4-C ₄ H ₉
37	5-CH ₃	4- <i>sek</i> -C ₄ H ₉	38	5-CH ₃	4-OCH ₃
39	5-Cl	3,4-Cl ₂	40	5-Cl	3-Br
41	5-Cl	4-Br	42	5-Cl	3-F
44	5-Cl	4-C ₂ H ₅	45	5-Cl	4-isoC ₃ H ₇
46	5-Cl	4-C ₄ H ₉	47	5-Cl	4- <i>sek</i> -C ₄ H ₉
48	3,5-Cl ₂	3-Br	49	3,5-Cl ₂	3-F
50	3,5-Cl ₂	4-F	51	3,5-Cl ₂	4-CH ₃
52	3,5-Cl ₂	4-C ₂ H ₅	53	3,5-Cl ₂	4-isoC ₃ H ₇
56	5-Br	3-Br	57	5-Br	3-F
58	5-Br	4-F	59	5-Br	3-CH ₃
60	5-Br	4-C ₂ H ₅	61	5-Br	4-isoC ₃ H ₇
62	5-Br	4-C ₄ H ₉	63	5-Br	4- <i>sek</i> -C ₄ H ₉
64	5-Br	4-OCH ₃	65	5-Br	3-NO ₂
69	H	4-Br	72	5-Cl	H
73	5-Cl	4-Cl	74	5-Cl	4-CH ₃
75	5-Cl	4-OCH ₃	76	3,5-Cl ₂	H
80	3,5-Cl ₂	4-OCH ₃	84	5-Br	4-Br

3. Thiosalicylanilidy obecného vzorce I,



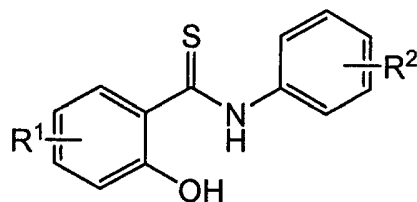
u nichž jsou R^1 a R^2 v kombinacích uvedených v následující tabulce 2:

Tab. 2

Látka	R^1	R^2	Látka	R^1	R^2
1	H	4-F	2	H	4-isoC ₃ H ₇
3	3-CH ₃	H	4	3-CH ₃	4-Cl
5	3-CH ₃	3-Br	6	3-CH ₃	4-Br
7	3-CH ₃	3-F	8	3-CH ₃	4-F
9	3-CH ₃	3-CH ₃	10	3-CH ₃	4-CH ₃
11	3-CH ₃	4-C ₂ H ₅	12	3-CH ₃	4-isoC ₃ H ₇
13	3-CH ₃	4-C ₄ H ₉	14	3-CH ₃	3-Cl,4-F
15	4-CH ₃	H	16	4-CH ₃	4-Cl
17	4-CH ₃	3,4-Cl ₂	18	4-CH ₃	3-Br
19	4-CH ₃	4-Br	20	4-CH ₃	3-F
21	4-CH ₃	4-F	22	4-CH ₃	3-CH ₃
23	4-CH ₃	4-C ₂ H ₅	24	4-CH ₃	4-isoC ₃ H ₇
25	4-CH ₃	4-C ₄ H ₉	26	4-CH ₃	4-sek-C ₄ H ₉
27	5-CH ₃	4-Cl	28	5-CH ₃	3,4-Cl ₂
29	5-CH ₃	3-Br	30	5-CH ₃	4-Br
31	5-CH ₃	3-F	32	5-CH ₃	4-F
33	5-CH ₃	4-CH ₃	34	5-CH ₃	4-C ₂ H ₅
35	5-CH ₃	4-isoC ₃ H ₇	36	5-CH ₃	4-C ₄ H ₉
37	5-CH ₃	4-sek-C ₄ H ₉	38	5-CH ₃	4-OCH ₃
39	5-Cl	3,4-Cl ₂	40	5-Cl	3-Br
41	5-Cl	4-Br	42	5-Cl	3-F

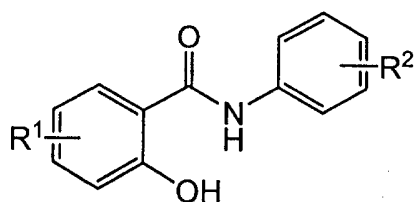
43	5-Cl	4-F	44	5-Cl	4-C ₂ H ₅
45	5-Cl	4-isoC ₃ H ₇	46	5-Cl	4-C ₄ H ₉
47	5-Cl	4- <i>sek</i> -C ₄ H ₉	48	3,5-Cl ₂	3-Br
49	3,5-Cl ₂	3-F	50	3,5-Cl ₂	4-F
51	3,5-Cl ₂	4-CH ₃	52	3,5-Cl ₂	4-C ₂ H ₅
53	3,5-Cl ₂	4-isoC ₃ H ₇	54	3,5-Cl ₂	4-C ₄ H ₉
55	3,5-Cl ₂	4- <i>sek</i> -C ₄ H ₉	56	5-Br	3-Br
57	5-Br	3-F	58	5-Br	4-F
59	5-Br	3-CH ₃	60	5-Br	4-C ₂ H ₅
61	5-Br	4-isoC ₃ H ₇	62	5-Br	4-C ₄ H ₉
63	5-Br	4- <i>sek</i> -C ₄ H ₉	64	5-Br	4-OCH ₃
65	5-Br	3-NO ₂	86	4-OCH ₃	4-OCH ₃
87	4-Cl	4-Cl	88	5-OH	4-Cl
89	6-OH	4-Cl	90	3,5-Cl ₂	3-NO ₂
91	H	4-cykloC ₆ H ₁₁			

4. Způsob přípravy thiosalicylanilidů ^{podle nároku 1,} obecného vzorce I,



(17)

kde R¹ znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl C1 až C15, cykloalkyl C3 až C8, alkoxykupinu C1 až C15, trifluormethyl, nitroskupinu, hydroxyskupinu nebo jejich kombinaci v polohách 3,4,5 nebo 6 a R² znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl C1 až C15, alkoxykupinu C1 až C15, cykloalkyl C3 až C8, aryloxykupinu, trifluormethyl, nitroskupinu, hydroxyskupinu nebo jejich kombinaci v polohách 2,3,4,5 nebo 6, thionací salicylanilidů obecného vzorce V



(V)

kde R^1 a R^2 mají v tomto nároku uvedený význam, vyznačující se tím, že se na salicylanilid obecného vzorce V, kde R^1 a R^2 mají v tomto nároku uvedený význam,

působí thionačním činidlem vybraným ze skupiny tvořené sulfidem fosforečným (P_4S_{10}), Lawessonovým činidlem, pyridinium-1-ylfosfono-chloridodithioátem nebo dichloridem N,N -dimethylfosforamidodithioové kyseliny v molárním poměru salicylamidu a thionačního činidla 1 : 0,5 až 10, na získanou reakční směs se působí hydrolyzačním činidlem, kterým je kyselina vybraná ze skupiny tvořené kyselinou chlorovodíkovou, sírovou, fosforečnou, mravenčí, octovou, šťavelovou, citronovou, trifluoroctovou, chloroctovou a sulfonovými kyselinami.

5. Způsob podle nároku 4, vyznačující se tím, že reakce salicylanilidu s thionačním činidlem se provádí přímým tavením reakčních komponent nebo v roztoku pyridinu nebo chlorbenzenu nebo v chlorbenzenu s přídavkem pyridinu nebo triethylaminu nebo diethylaminu nebo triethanolaminu a probíhá při teplotě varu reakční směsi až do 250 °C při přímém tavení reakčních komponent bez rozpouštědla do zreagování veškerého salicylanilidu.

6. Způsob podle nároku 4 až 5, vyznačující se tím, že reakce salicylanilidu s thionačním činidlem se provádí v mikrovlnném reaktoru při výkonu 300 až 1000 W po dobu od 5 minut do 80 minut.

7. Způsob podle nároku 4 až 6, vyznačující se tím, že se ze získané reakční směsi po thionaci izoluje směs meziproductů ochlazením, převrstvením vodou nebo ledem nebo vodou s ledem a následnou filtrací nebo dekantací před jejich hydrolyzou.

8. Způsob podle nároku 4 až 7, vyznačující se tím, že se hydrolyza provádí ve vodném prostředí nebo ve směsi organické rozpouštědlo-voda, kde organickým rozpouštědlem se rozumí například cyklohexan, benzen, chlorbenzen, nitrobenzen, ethylbenzen, isopropylbenzen 1,2-dichlorbenzen, chloroform, dichlormethan, toluen nebo xyleny, a to v závislosti na lipofilitě vznikajícího thiosalicylanilidu.

9. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že se výchozí salicylanilid připraví reakcí příslušně substituované salicylové kyseliny s příslušně substituovaným anilinem,

přičemž reakce probíhá v mikrovlnném reaktoru při výkonu 300 až 1000 W po dobu od 5 minut do 20 minut.