

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 761150 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 761150

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.04.1976**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.04.1976**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **31.10.1976**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

30.04.1975 US 572981

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Leitzinger Oy, Sandviksgatan 8 A, Helsingfors, SUOMI - FINLAND, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Scherlock, Margaret Hagar, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Long, James Frantz, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

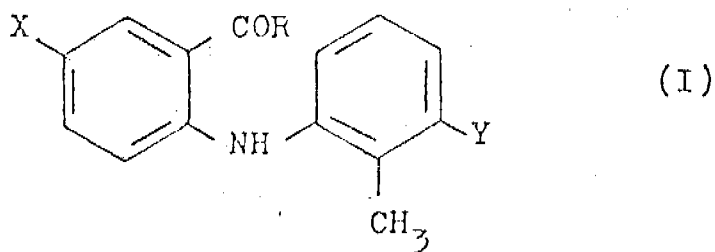
N-aryyli-antraniilihappoja

N-arylantranilinsyror

N-aryl-antranilsyror

Föreliggande uppfinning avser N-aryl-antranilsyror, förfarande för framställning därav och farmaceutiska kompositioner, innehållande sådana antranilsyror.

Enligt en av aspekterna avser uppfinningen nya N-aryl-antranilsyror med den allmänna formeln



och de farmaceutiskt godtagbara salterna därav, vari R är -OH, -O-
-(lägre alkyl), -O.CH₂.CHOH.CH₂OH, -O-(lägre alkylen)-N $\begin{smallmatrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{smallmatrix}$, -NHOH

eller $-NR_1-NR_1R_2$, varvid R_1 och R_2 är väte eller lägre alkyl, X är väte, klor, brom eller nitro och Y är difluormetyl, trifluormetyl eller nitro, med det förbehållet att när X är väte, är Y difluormetyl.

Uttrycket "lägre alkyl" avser häri raka eller grenade alkylgrupper med upp till 6 kolatomer, företrädesvis metyl eller etyl. Likaledes avser uttrycket "lägre alkylen" raka eller grenade alkylen-grupper med upp till 6 kolatomer.

Uttrycket "farmaceutiskt godtagbara salter" användes häri i den normala, välkända betydelsen. Detta uttryck innefattar metall-, ammonium- och aminsalterna av de fria karbonsyrorna med formeln I. Representativa metallsalter omfattar alkalimetall- och jordalkalimetallsalterna, såsom salter av litium, natrium, kalium och kalcium såväl som av aluminium och andra i lämplig grad lösliga metallsalter. Icke-metallsalter omfattar ammoniumsalterna, alkanolaminsalterna, såsom etanolaminsaltet och särskilt N-metylglukaminsaltet. Uttrycket "farmaceutiskt godtagbara salter" omfattar även syraadditionssalterna av föreningarna med formeln I. De farmaceutiskt godtagbara salterna kan framställas på konventionellt sätt.

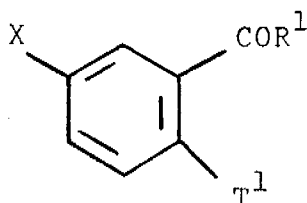
Föreningarna med formeln I och deras farmaceutiskt godtagbara salter har visat sig ge en värdefull anti-diarréaktivitet.

Särskilt lämpliga föreningar med formeln I är sådana vari X är väte och Y är difluormetyl och vari X är brom och Y är difluormetyl eller trifluormetyl. R är företrädesvis $-OH$ eller $-O.CH_2.CHOH.CH_2OH$. Särskilt lämpliga salter är N-metylglukaminsalterna. Speciellt lämpliga föreningar är N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilsyra, glycerylestern av N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilsyra och särskilt 5-brom-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilsyra såväl som dess glycerylester och N-metyl-glukaminsalt.

Föreningarna med formeln I kan framställas enligt metoder kända i samband med framställning av förut beskrivna föreningar med liknande struktur.

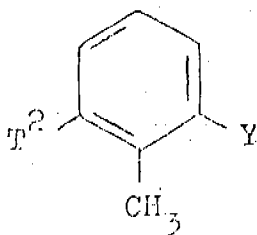
Följande allmänna metoder för framställningen av föreningarna med formeln I beskrives:

A: Enligt denna metod kondenseras en förening, som har den allmänna formeln



(II)

med en förening, vilken har den allmänna formeln



(III)

vari T^1 och T^2 är olika, reaktionsbenägna grupper med förmåga att reagera med varandra under bildning av den erforderliga iminobryggan, X och Y har den i samband med formeln I angivna betydelsen och R^1 är gruppen R eller en därtill överförbar grupp, varvid R har den i samband med formeln I angivna betydelsen, vilken kondensation, när så är lämpligt, följes av överföring av R^1 till R, såsom när R^1 är en estergrupp annan än den som omfattas av definitionen för R.

Denna metod är mest lämplig för framställning av de fria karbonsyrorna med formeln I, men kan med fördel även användas för framställning av estrar med formeln I. När så erfordras kan en fri karbonsyra-produkt givetvis överföras till en motsvarande ester eller annat erforderligt derivat eller också kan ett derivat vid karbonsyragruppen hydrolyseras eller på annat sätt behandlas för bildning av den fria syran.

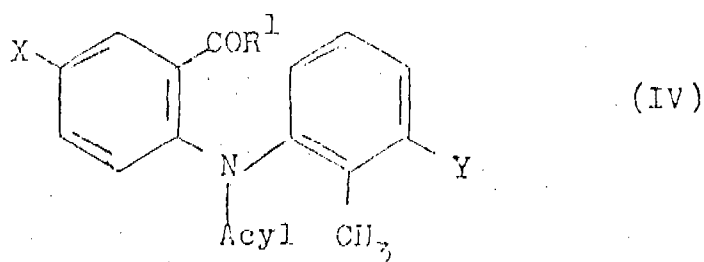
Av de reaktionsbenägna grupperna T^1 och T^2 utgöres den ena lämpligen av en halogenatom, såsom klor eller brom, och den andra av en aminogrupp.

Kondensationsreaktionen kan utföras genom att man helt enkelt upphettar en smält blandning av reaktanterna eller, mera lämpligt, genom upphettning av reaktanterna i ett lämpligt, inert lösningsmedel i närvaro av en katalysator, företrädesvis en koppar- eller kopparhaltig katalysator, och/eller en protonacceptor. Lämpliga inerta lösningsmedel omfattar N,N-dimetylformamid, bis(2-metoxietyl)-eter, dimetylsulfoxid, nitrobenzen och lägre alifatiska alkoholer, såsom n-butanol, isoamylalkohol och n-amylalkohol. Omsättningen gynnas av temperaturer över 75°C , varvid temperaturområdet $100\text{--}200^{\circ}\text{C}$ är särskilt lämpligt. Kondensationen utföres företrädesvis vid reaktionsblandningens återflödestemperatur.

Lämpliga koppar- och kopparhaltiga katalysatorer omfattar koppar finfördelad med mekaniska eller kemiska medel, såsom kopparpulver och kopparsvamp, och kopparhaltiga föreningar, såsom koppar(I) bromid, koppar(I)klorid, koppar(II)karbonat, koppar(II)oxid och koppar(II)sulfat och företrädesvis koppar(II)bromid och koppar(II)-acetat. Mest lämpligt är kopparpulver.

När man avser använda en karbonsyra såsom utgångsmaterial, användes denna företrädesvis i form av ett alkalimetallsalt. När en protonacceptor användes, kan denna vara en oorganisk bas, såsom kalium eller natriumhydroxid eller ett alkalimetallkarbonat, såsom kaliumkarbonat, eller kan även utgöras av en tertiär, organisk bas, såsom en tertiär, organisk amin, exempelvis N-etyl-morfolin, varvid basen användes i en tillräcklig mängd för att upptaga den halogenvätesyra som bildas under kondensationsreaktionens förlopp.

B: Vid denna allmänna metod underkastas en N-acylförening, som har den allmänna formeln

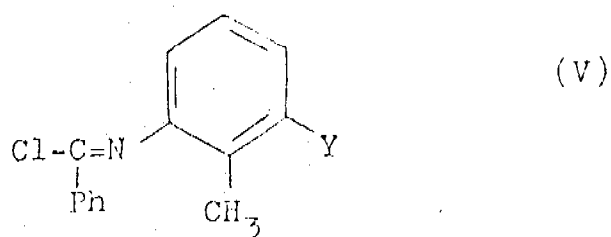


deacylering, typiskt genom hydrolys, för eliminering av N-acylgruppen, varvid X och Y har den i samband med formeln I angivna betydelsen, Acyl betecknar en acylgrupp och R^1 är gruppen R definierad i samband med formeln I eller en till denna överförbar grupp, vilken deacyleringsprocess följes av överföring av R^1 till R, när så är lämpligt. N-acylgruppen kan företrädesvis vara en grupp $Ph.CO-$, vari Ph representerar en osubstituerad eller substituerad fenylgrupp. Eftersom acylgruppen avlägsnas under förfarandet, är den exakta karaktären av en eller flera eventuella substituenten i fenylgruppen icke kritisk. I åskådliggörande syfte kan det emellertid nämnas att sådana substituenten kan omfatta halogen, nitro, lägre alkyl och lägre alkoxi.

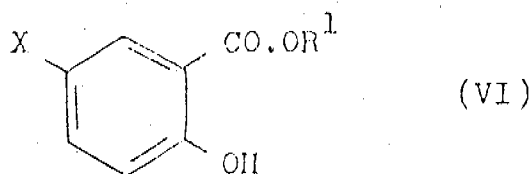
Deacylering kan utföras medelst hydrolys genom att man löser utgångsmaterialet i ett med vatten blandbart, inert lösningsmedel,

såsom etanol eller metanol, och därefter behandlar lösningen med ett överskott av en koncentrerad vattenlösning av natrium- eller kaliumhydroxid och låter hydrolysen fortlöpa, med eller utan omröring, till omsättningen är fullständig. Hydrolysen gynnas av temperaturer över 75°C och utföres företrädesvis vid temperaturer inom intervallet $75-150^{\circ}\text{C}$.

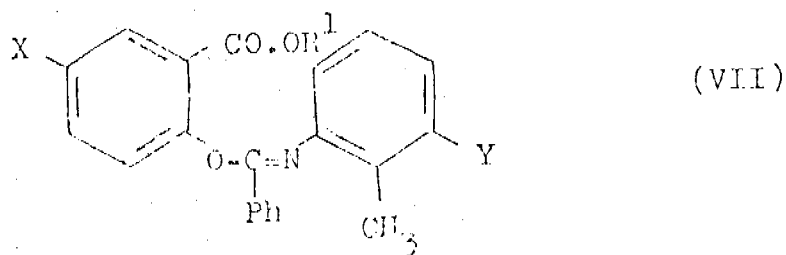
Ett N-bensoylerat antranilsyrautgångsmaterial kan framställas genom kondensation av en bensimidoylklorid med den allmänna formeln



med ett salicylat med den allmänna formeln



vari X, Y, R^1 och Ph har den i samband med formeln IV angivna betydelsen, för bildning av en imidoester med den allmänna formeln

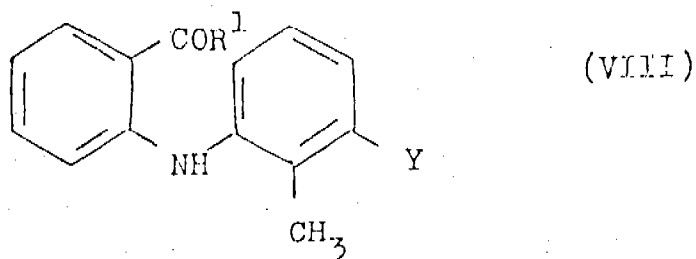


och därefter upphettar imidoestern för åstadkommande av den intramolekylära omlagringen, typiskt vid en temperatur över 150°C , företrädesvis

vid en temperatur inom intervallet 200-270°C.

Bensimidoylkloriden med den allmänna formeln V kan lämpligen framställas genom att man omsätter motsvarande anilid med fosforpenta-klorid vid en temperatur inom det ungefärliga intervallet 80-115°C.

C: Denna ytterligare metod omfattar införelse enligt konventionell teknik av den erforderliga X-substituenten, varvid X är brom eller nitro, i 5-ställningen av en antranilsyra med den allmänna formeln

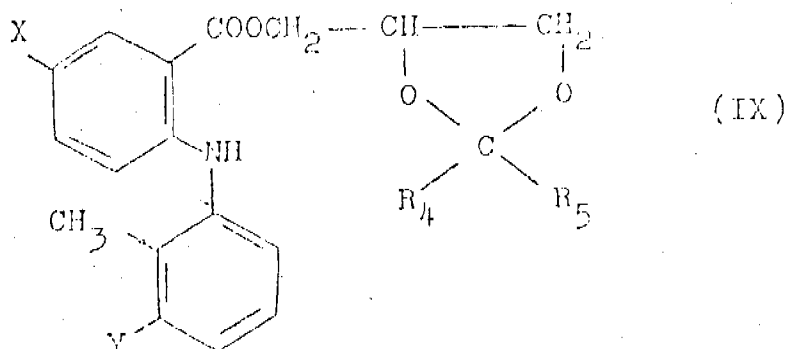


vari R^1 och Y har den i samband med formeln IV angivna betydelsen, varefter man, när så är lämpligt, överför R^1 till R, varvid R har den i samband med formeln I angivna betydelsen.

Bromering kan typiskt utföras med användning av fri brom i ett inert lösningsmedel, såsom en lägre alkansyra, särskilt ättiksyra. Nitring kan typiskt utföras med användning av salpetersyra, lämpligen i ett stort överskott av svavelsyra.

Det är uppenbart att enligt nämnda metoder B och C kan man överföra en erhållen fri karbonsyra till en motsvarande ester eller annat derivat eller alternativt kan ett derivat vid karbonsyragrupperna hydrolyseras eller på annat sätt behandlas för bildning av den fria syran.

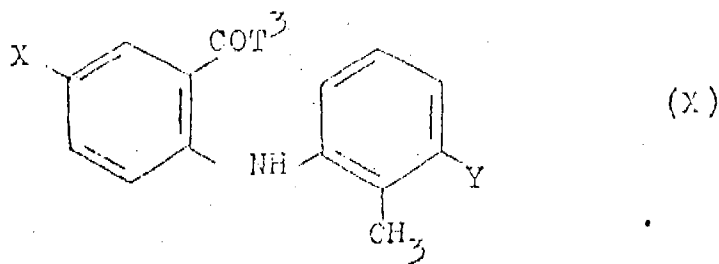
D: Denna metod är särskilt lämplig för framställning av glyceryl-estrar med formeln I och avser spaltning av en acetal med den allmänna formeln



vari X och Y har den i samband med formeln I angivna betydelsen och R_4 och R_5 betecknar oberoende av varandra väte eller en kolvätegrupp, företrädesvis metyl, aryl eller aralkyl. Spaltning av acetalgruppen kan utföras genom selektiv hydrolys, företrädesvis genom upphettning under milt sura betingelser, med användning av exempelvis utspädd ättiksyra för genomförande av hydrolysen.

Acetalen med formeln IX kan framställas enligt standardmetoder, såsom förestring. En särskilt lämplig syntesväg består i omestring av ett reaktionsbenäget derivat av en karbonsyra med formeln I, såsom en cyanometyl- eller annan reaktionsbenägen ester, med motsvarande cykliska acetal av glycerol. Omestringen kan utföras genom upphettning av det reaktionsbenägna derivatet vid en temperatur av exempelvis $80-200^{\circ}\text{C}$, företrädesvis vid ungefär 100°C , tillsammans med ett överskott av acetalen i närvaro av en basisk katalysator, såsom kaliumkarbonat, varvid överskottet erfordras på konventionellt sätt för att förskjuta jämvikten i riktning mot den önskade acetalen som bildas.

E: Denna ytterligare, allmänna metod för framställning av föreningarna med formeln I omfattar omsättning av en förening, som har den allmänna formeln



vari X och Y har den i samband med formeln I angivna betydelsen och $-\text{COT}^3$ representerar en karbonsyragrupp eller ett reaktionsbenäget derivat därav, med en förening med formeln RH eller ett reaktionsbenäget derivat därav, vari R har den i samband med formeln I angivna betydelsen.

Metod A innebär bildning av iminobryggan mellan de båda fenylgrupperna och föreliggande metod E kan allmänt sägas ge gruppen

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R} \end{array}$ i föreningarna med formeln I.

För framställningen av de föreningar med formeln I vari -COR är en estergrupp kan utgångsmaterialet med formeln X vara den fria karbonsyran (varvid T^3 är OH), en anhydrid eller en syrahalid (varvid T^3 är halogen), företrädesvis en syraklorid, och kan med användning av konventionell förestringsteknik omsättas med en alkohol med den allmänna formeln RH, dvs. att RH representerar HO.(lägre alkyl), $\text{HOCH}_2\text{.CHOH.CH}_2\text{OH}$ eller HO.(lägre alkyl)-N $\begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$, vari R_1 och R_2 har den i samband med formeln I angivna betydelsen.

När nämnda estrar med den allmänna formeln I framställs ur en fri karbonsyra och en alkohol med den allmänna formeln RH, utföres förestringen i närvaro av ett dehydratiseringsmedel. Särskilt lämpliga dehydratiseringsmedel omfattar karbodiimider, särskilt dicyklohexylkarbodiimid. Enligt en modifikation av denna procedur omsättes karbodiimiden först antingen med den specificerade karbonsyran eller alkoholen RH, varefter den bildade mellanprodukten omsättes respektive med ifrågavarande alkohol eller karbonsyraforening. Omsättning av den fria syran med karbodiimiden utföres lämpligen i ett basiskt lösningsmedel, såsom pyridin, vid en temperatur något lägre än rumstemperatur och den bildade produkten kondenseras med alkoholen RH under omestringsbetingelser. Omsättning av den fria alkoholen RH med karbodiimiden kan utföras i närvaro av en katalysator, såsom ett kopparsalt, och den bildade kondensationsprodukten kondenseras sedan med den fria syran i närvaro av ett inert lösningsmedel vid en temperatur från rumstemperatur till 150°C .

Förutom $-\text{COT}^3$ i utgångsmaterialet representerar X en fri karbonsyragrupp eller en anhydrid eller syrahalid därav på ovan beskrivet sätt, varvid gruppen $-\text{COT}^3$ även kan representera en reaktionsbenägen estergrupp, såsom en karbamoylmetyl-, alkoxikarbonylmetyl- eller särskilt en cyanometylester och denna reaktionsbenägna ester omsättes med föreningen med formeln RH. Den reaktionsbenägna estern kan lämpligen framställas genom omsättning på känt sätt av ifrågavarande fria syra med motsvarande klorforening, dvs. exempelvis kloracetonitril vad beträffar framställningen av cyanometylestern. För bildning av en ester med formeln I kan den reaktionsbenägna estern med formeln X omsättas med en alkohol RH under omestringsbetingelser. Den reaktionsbenägna estern kan alternativt omsättas med hydrazinhydrat för bildning av en hydrazid med den allmänna formeln I.

Gruppen $-\text{COR}^3$ i utgångsmaterialet med formeln X kan även utgöras av gruppen $-\text{COOM}$, vari M representerar en ekvivalent av en metalljon, företrädesvis en alkalimetall, såsom natrium, och detta utgångsmaterial med formeln X omsättes med ett reaktionsbenäget derivat av föreningen RH, såsom ett reaktionsbenäget esterderivat, företrädesvis en halid eller sulfonater. Haliden kan exempelvis utgöras av Hal.(lägre alkyl), vari Hal utgör halogen.

Framställningen av föreningarna med formeln I åskådliggöres närmare medelst följande exempel, vari de angivna temperaturerna avser Celsius-grader. Exempel 6 och 7 avser framställning av vissa utgångsmaterial och de övriga exemplen visar framställningen av slutprodukterna med formeln I.

Exempel 1.

N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilsyra

Återflödesupphetta under konstant omröring en blandning av 11,8 g o-klorbensoesyra, 25 ml n-amyalkohol, 3 g natriumhydroxid-pastiller, 0,5 g kopparpulver och 17,7 g 2-metyl-3-difluormetylanilin under sex timmar. Behandla den bildade reaktionsblandningen med 3 g natriumhydroxid och 0,75 g natriumvätekarbonat i 25 ml vatten och avlägsna den icke omsatta anilinen och amyalkoholen genom ångdestillation. Filtrera den erhållna blandningen, surgör den utspädda saltsyran och avfiltrera produkten. Omkristallisera produkten ur acetonitril för bildning av 7,6 g N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilsyra med smältpunkten $193-194^{\circ}$.

Exempel 2.

5-brom-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilsyra

Försätt en lösning av 2,0 g cyanometyl-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilat i 100 ml koltetraklorid med 1,35 g N-brom-succinimid och 20 g bensoylperoxid. Omrör och återflödesupphetta reaktionsblandningen två timmar under en sollampa. Kyl, filtrera och omkristallisera produkten ur etanol för bildning av 1,7 g cyanometyl-5-brom-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilat med smältpunkten $166-168^{\circ}$.

Återflödesupphetta en lösning av 6,5 g av nämnda ester i en blandning av 150 ml metanol och 50 ml 10%-ig kaliumhydroxidlösning under fem timmar. Surgör reaktionsblandningen med 10%-ig saltsyra, avfiltrera produkten och omkristallisera ur en dietyleter/hexanblandning för bildning av 5,2 g 5-brom-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilsyra med smältpunkten $215-216^{\circ}$ (sönderdelning).

Exempel 3.5-brom-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilsyra

Sätt under 30 minuters konstant omröring 16 g brom löst i 50 ml isättika till en blandning av 37 g N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilsyra i 350 ml isättika. Håll den bildade blandningen i 1500 ml vatten, filtrera och torka fällningen. Omkristallisera produkten ur acetonitril för bildning av 5-brom-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilsyra med smältpunkten 223-225°.

Exempel 4.5-klor-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilsyra

Försätt en lösning av 25 g 2,5-diklorbensoesyra i 125 ml n-pentylalkohol med 4,8 g natriumhydroxidpastiller, 25 g 2-metyl-3-trifluormetylanilin och 2 g kopparpulver. Återflödesupphetta under konstant omröring reaktionsblandningen under 18 timmar. Koncentrera blandningen till ungefär halva dess ursprungliga volym och utspäd med en vatten/dietyleter-blandning. Surgör vattenextraktet, avfiltrera den rena produkten och omkristallisera den ur metanol för bildning av titelföreningen med smältpunkten 220-222°.

Exempel 5.5-nitro-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilsyra

Försätt en lösning av 25 g 2-klor-5-nitro-bensoesyra i 125 ml n-pentylalkohol med 4,8 g natriumhydroxidpastiller, 25 g 2-metyl-3-trifluormetylanilin och 2 g kopparpulver. Under 18 timmars konstant omröring återflödesupphetta reaktionsblandningen. Koncentrera blandningen till ungefär halva dess ursprungliga volym och utspäd med en vatten/dietyleter-blandning. Surgör vattenextraktet, avfiltrera den rena produkten och omkristallisera den ur metanol för bildning av titelföreningen med smältpunkten 244-245°.

Exempel 6.Cyanometyl-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilat

Upphetta en blandning av 15 g N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilsyra, 45 ml trietylamin och 9 ml kloracetonitril på ett ångbad under 1,25 timmar. Håll den erhållna blandningen i vatten och avfiltrera produkten. Omkristallisera den erhållna cyanometylestern ur isopropyleter för bildning av cyanometyl-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilat med smältpunkten 120-121°.

På samma sätt, men med utbyte av N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilsyra mot ekvivalenta mängder av ifrågavarande antranilsyror erhåller man i huvudsak på samma sätt:

cyanometyl-5-brom-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilat,
cyanometyl-5-nitro-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilat,
cyanometyl-5-klor-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilat,
cyanometyl-5-brom-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilat,
cyanometyl-5-nitro-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilat, och
cyanometyl-5-brom-N-(2-metyl-3-nitrofenyl)-antranilat.

Exempel 7.

β -Y-isopropylidendioxipropyl-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilat

Upphetta en blandning av 11 g cyanometyl-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilat, 32 g 2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-metanol och 600 mg vattenfritt kaliumkarbonat på ett ångbad under en timme. Håll den bildade blandningen i 500 ml vatten, extrahera med dietyleter och tvätta eterskiktet flera gånger med vatten. Torka eterextraktet och koncentrera detta för bildning av den önskade produkten.

Likaledes kan man genom utbyte av cyanometyl-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilatet mot ekvivalenta mängder av de estrar som anges efter exempel 6 och på i huvudsak i föreliggande exempel angivet sätt erhålla:

β -Y-isopropylidendioxipropyl-5-brom-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilat,
 β -Y-isopropylidendioxipropyl-5-nitro-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilat,
 β -Y-isopropylidendioxipropyl-5-klor-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilat,
 β -Y-isopropylidendioxipropyl-5-brom-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilat,
 β -Y-isopropylidendioxipropyl-5-nitro-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilat, och
 β -Y-isopropylidendioxipropyl-5-brom-N-(2-metyl-3-nitrofenyl)-antranilat.

Exempel 8.

Glyceryl-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilat

Upphetta en lösning av 12,6 g β -Y-isopropylidendioxipropyl-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilat och 90 ml 75%-ig ättiksyra under 30 minuter på ett ångbad. Håll lösningen på is, neutralisera med

kall, utspädd natriumhydroxidlösning, extrahera med eter och torka och koncentrera eterextraktet. Kristallisera ur en dietyleter/hexanblandning för bildning av den önskade produkten med smältpunkten 120-121°.

På samma sätt kan genom utbyte av β - γ -isopropylidendioxipropyl-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilatet mot ekvivalenta mängder av de β - γ -isopropylidendioxipropylestrar som anges efter exempel 7 på i huvudsak enligt föreliggande exempel angivet sätt erhållas:

glyceryl-5-brom-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilat,
glyceryl-5-nitro-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilat,
glyceryl-5-klor-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilat,
glyceryl-5-brom-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilat (smältpunkt 87-89°),
glyceryl-5-nitro-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilat, och
glyceryl-5-brom-N-(2-metyl-3-nitrofenyl)-antranilat.

Exempel 9.

5-brom-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilsyrahydrazid

Återflödesupphetta en blandning av 2,1 g cyanometyl-2-[2-metyl-3-trifluormetylfenylamino]-5-brom-bensoat och 20 ml 90%-igt hydrazinhydrat under två timmar. Koncentrera reaktionsblandningen till halva dess ursprungliga volym, håll den på isat vatten och avfiltrera produkten. Omkristallisera ur en etanol/vatten-blandning för bildning av titelföreningen med smältpunkten 124-126°. Hydrazider av andra antranilsyror med formeln I kan framställas på liknande sätt.

Exempel 10.

5-klor-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilsyra

- (a) Försätt en lösning av 15,7 g 2-metyl-3-difluormetylanilin i 150 ml bensen och 12 g trietylamin med 14 g bensoylklorid. Efter två timmars återflöde tvätta bensenlösningen omsorgsfullt med vatten, torka och behandla därefter med 21 g fosforpentaklorid. Omrör och återflödesupphetta reaktionsblandningen fyra timmar och koncentrera i vakuum, tills all fosforoxiklorid har avlägsnats. Den rena N-(2-metyl-2-difluormetylfenyl)-bensimidoylkloriden användes i nästa steg.
- (b) Försätt en lösning av 0,1 mol av natriumsaltet av metyl-5-klorsalicylatet (framställt med en ekvivalent mängd natriumhydrid i 150 ml dietylenglykol) med den i steg (a) framställda N-(2-metyl-

-3-difluormetylfenyl)-bensimidoylkloriden. Upphetta så småningom blandningen till 50° och därefter på ångbad under en timme. Behandla reaktionsblandningen med vatten, extrahera med eter, torka och koncentrera för bildning av orent 0-4-klor-2-karbometoxifenyl-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-bensimidat, som användes i nästa steg.

(c) Upphetta den i steg (b) erhållna rena produkten under 30 minuter vid 240-250° för åstadkommande av omlagring i och för bildning av orent metyl-N-bensoyl-5-klor-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilat.

(d) Återflödesupphetta metyl-N-bensoyl-5-klor-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilatet från steg (c) under två timmar i 100 ml 10%-ig kaliumhydroxidlösning i alkohol för hydrolys av N-bensoylgruppen. Extrahera produkten på konventionellt sätt för bildning av 5-klor-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilsyra.

Föreningarna med formeln I uppvisar såsom nämnts värdefull anti-diarré-aktivitet. Representativa föreningar med formeln I har således visat sig inhibera diarré vid det ricinolja-inducerade diarré-standardtestet på råttor. I åskådliggörande syfte kan det nämnas att vid testet visade sig ED₅₀ för 2,3-dihydroxipropyl-5-brom-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilat vara 1,6 mg/kg vid oral administration. Beträffande toxiciteten visade sig nämnda förening vara icke-letal vid en dos av 7200 mg/kg. Anti-diarréaktiviteten för representativa föreningar med formeln I har även bekräftats enligt mera invecklade metoder, såsom genom uppmätning av föreningarnas förmåga att inhibera intestinal sekretion, inducerad med koleratoxin eller ricinolsyra och galla i tarmen hos hund.

På basis av laboratorietester och -procedurer kan man fastställa att en terapeutiskt effektiv oral dos av en förening enligt uppfinningen ligger vid ungefär 0,1-40 mg/kg kroppsvikt per dag hos ett däggdjur. Föreningarna enligt uppfinningen kan typiskt administreras oralt eller parenteralt. I svåra fall, såsom kolit hos häst och nötboskap, kan man med fördel använda intravenös administration.

På basis av deras förmåga att inhibera intestinal sekretion anses det att föreningarna enligt uppfinningen skulle vara användbara icke endast vid behandling av mild diarré, utan även vid behandling av diarré inducerad med kolera eller andra bakterieinfektioner, såsom *Escherichia coli*. Vid deras veterinära applikationer anses det att föreningarna enligt uppfinningen skulle kunna användas för behandling av "scours" (ihållande diarré) hos svin och kolit hos häst och nötboskap.

N-aryl-antranilsyra-föreningarna med den allmänna formeln I kan administreras i form av en farmaceutisk komposition, omfattande N-aryl-antranilsyra såsom aktiv komponent i kombination med en farmaceutiskt godtagbar bärare. Sådana kompositioner kan typiskt administreras oralt exempelvis i form av tabletter, kapslar, pulver, orala suspensioner, sirupper eller tinkturer och mixturer. Kompositionerna kan även administreras i form av sterila lösningar lämpliga för injektion. De farmaceutiska kompositionerna kan framställas på konventionellt sätt, varvid tabletter, kapslar och ampuller lämpligen innehåller 50-250 mg aktiv komponent per enhetsdos och suspensionerna, sirupperna, tinkturerna och mixturerna innehåller 1-5 viktprocent av den aktiva komponenten.

Föreningarna med formeln I kan samadministreras med kända anti-diarrémedel, såsom polykarbofil.

Representativa kompositioner för föreningarna med formeln I åskådliggöres medelst följande exempel.

Exempel A. Tablettkomposition

	<u>Gram per 1000 tabletter</u>
2,3-dihydroxipropyl-5-brom-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilat	200,0
Laktos	90,0
Dikalciumpfostat, hydratisk	122,5
Polyvinylpyrrolidon	25,0
Polyvinylglykol (medelmolekylvikt 1500)	7,5
Majsstärkelse	50,0
Magnesiumstearat	5,0
	500,0

Blanda 2,3-dihydroxipropyl-5-brom-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilatet, laktosen och dikalciumfosfatet. Lös polyetylen-glykol 1500 och polyvinylpyrrolidon i ungefär 20 ml vatten. Granulera pulverblandningen med vattenlösningen, tillsätt en ytterligare mängd vatten, om så erfordras för åstadkommande av en fuktig massa. Passera det våta granulatet genom en sikt (12 mesh), bred ut det på ett tråg och lufttorka vid 35°. Blanda de torra granulerna med stätkelsen och magnesiumstearatet. Pressa till tabletter om 500 mg.

Exempel B. Kapselkomposition

	<u>Gram per 1000 kapslar</u>
5-brom-N-(2-metyl-3-trifluormetyl-fenyl)-antranilsyra	200,0
Laktos	198,0
Magnesiumstearat	<u>2,0</u>
	400,0

Blanda komponenterna och fyll dem på hårda gelatinkapslar.

Exempel C. Mixtur- och tinkturkomposition

5-brom-N-(2-metyl-3-trifluormetyl-fenyl)-antranilsyra-N-metylglukaminsalt	40,0 g
Socker	500,0 g
Glycerol	200,0 g
"Compound orange spirit"	10,0 ml
Alkohol	100,0 ml
Amarant	0,1 ml
Vatten till 1000,0 ml	

Lös 5-brom-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilsyran i form av dess N-metyl-D-glukaminsalt, sockret, glycerolen och amarant successivt i ungefär 400 ml vatten under uppvärmning. Kyl lösningen till rumstemperatur. Lös "compound orange spirit" i alkoholen och sätt alkohollösningen till tinktur- och mixturbasen. Tillsätt en tillräcklig mängd vatten för 1000 ml av produkten och omrör tills blandningen är homogen. Klara tinkturen eller mixturen genom att föra den genom en asbestkudde med användning av ett filterhjälpmedel, om så erfordras.

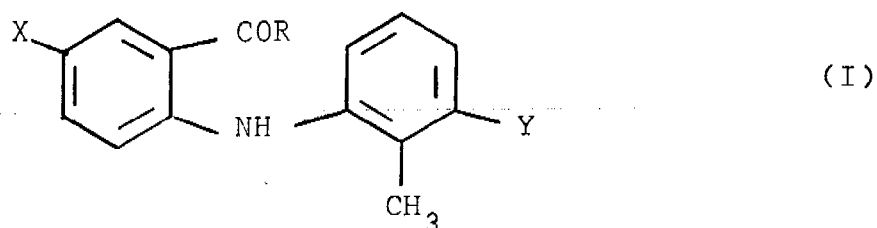
Exempel D. Injektionskomposition

	<u>Gram per 1000 ampuller</u>
5-brom-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilsyra, mikroniserad	110,0
Vatten för injektion, upp till 1100,0 ml	

Lös 5-brom-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilsyran i form av dess N-metylglukaminsalt i vatten för injektion. Passera lösningen genom ett sterilt 0,45 mikron membranfilter. Fyll aseptiskt på ampuller (1,1 ml per ampull). Autoklavera den förseglade ampullen 30 minuter under ångtryck av $2,4 \text{ kg/cm}^2$.

Patenttivaatimukset

1. Yleiskaavan 1 mukainen N-aryyli-antraniilihappo



ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jossa kaavassa R on -OH, -O-(alempi alkyyli), -O.CH₂.CHOH.CH₂OH, -O-(alempi alkyleeni)-N^{R₁}_{R₂}, -NHOH tai -NR₁-NR₁R₂, jolloin R₁ ja R₂ ovat vetyjä tai alempia alkyyylejä, X on vety, kloori, bromi tai nitro, ja Y on difluorimetyyli, trifluorimetyyli tai nitro, sillä edellytyksellä, että kun X on vety, niin Y on difluorimetyyli.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että X on bromi.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Y on difluorimetyyli tai trifluorimetyyli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että X on vety ja Y on difluorimetyyli.

5. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R on OH tai .OCH₂.CHOH.CH₂OH.

6. N-(2-metyyli-3-difluorimetyylifenyyli)-antraniilihappo.

7. 5-bromi-N-(2-metyyli-3-trifluorimetyylifenyyli)-antraniilihappo.

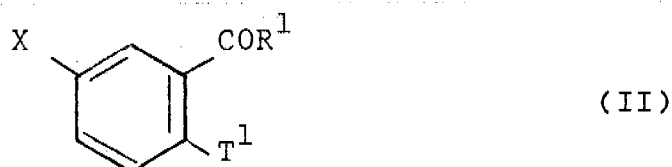
8. 5-bromi-N-(2-metyyli-3-trifluorimetyylifenyyli)-antraniilihapon N-metyyliglukamiinisuolet.

9. 2,3-dihydroksipropyyli-5-bromi-N-(2-metyyli-3-trifluorimetyylifenyyli)-antranilaatti.

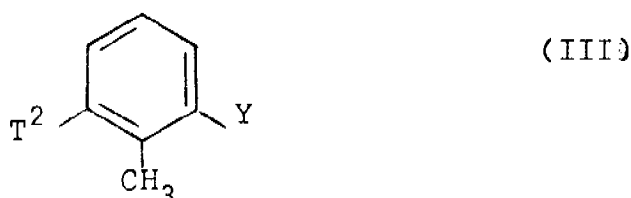
10. 2,3-dihydroksipropyyli-N-(2-metyyli-3-difluorimetyyli)-antranilaatti.

11. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen N-~~aryyli~~-antraniilihapon, jolla on yleiskaava 1, valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

(A) kondensoidaan yleiskaavan II mukainen yhdiste

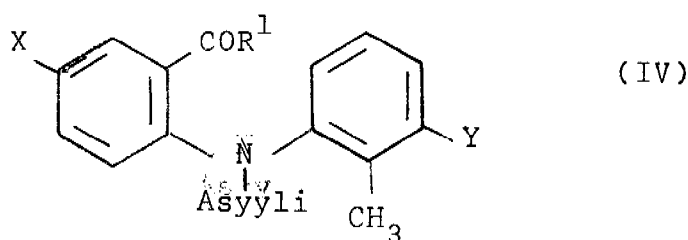


yleiskaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



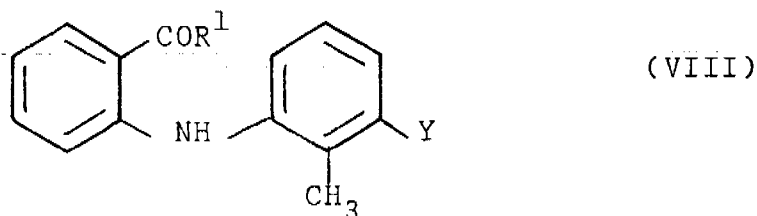
joissa kaavoissa T^1 ja T^2 ovat erilaisia, reaktiokykyisiä ryhmiä, jotka kykenevät reagoimaan keskenään muodostaen vaaditun iminosillan, X ja Y tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, ja R^1 on ryhmä R tai siksi muunnettavissa oleva ryhmä, jolloin R määritellään kaavan I yhteydessä annetulla tavalla, minkä jälkeen mahdollisesti R^1 muunnetaan ryhmäksi R, tai

(B) yleiskaavan IV mukainen N-asyyli -yhdiste deasyloidaan typpi-atomissa



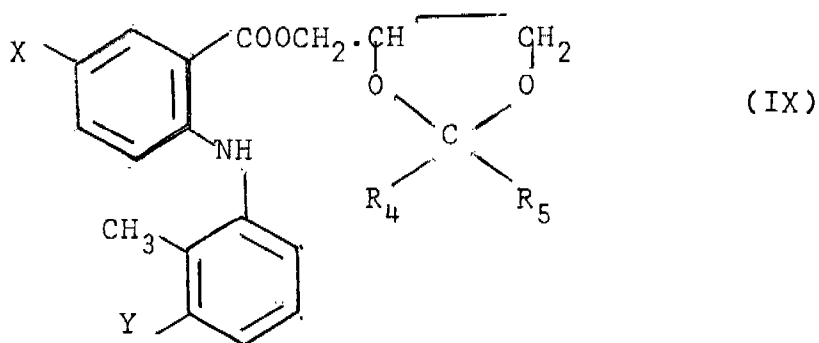
jossa kaavassa X ja Y tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, asyyli on asyyli-ryhmä, ja R^1 on kaavassa I määritelty ryhmä R tai siksi muunnettavissa oleva ryhmä, minkä jälkeen mahdollisesti R^1 muunnetaan ryhmäksi R tai

(C) halogenoimalla tai nitraamalla tavalliseen tapaan liitetään tarvittava substituentti X, jolloin X on bromi tai nitro, yleiskaavan VIII mukaisen antraniilihapon 5-asemaan



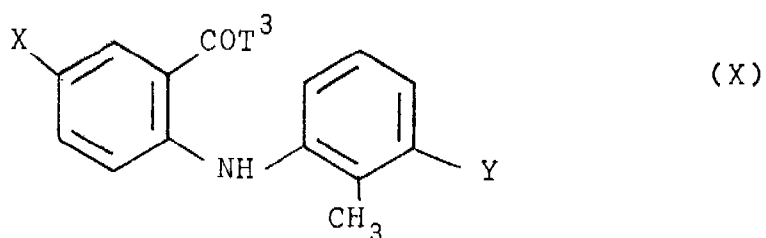
jossa kaavassa R^1 ja Y tarkoittavat samaa kuin kaavassa IV, minkä jälkeen mahdollisesti R^1 muunnetaan ryhmäksi R, jolloin R tarkoittaa samaa kuin kaavassa I, tai

(D) lohkaistaan asetaaliryhmät yleiskaavan IX mukaisessa yhdisteessä



jossa kaavassa X ja Y tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, ja R_4 ja R_5 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai hiilivetyryhmää, kuten alkyyliä, aryyliä tai aralkyyliä, tai

(E) yleiskaavan X mukainen yhdiste



jossa kaavassa X ja Y tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, ja $-COT^3$ on karboksyylihapporyhmä tai sen reaktiokykyinen johdannainen, saate-

taan reagoimaan kaavan RH mukaisen yhdisteen tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa, jolloin R tarkoittaa samaa kuin kaavassa I, min- ka jälkeen käytettyä, menetelmästä (A)-(E) valittua menetelmää seu- raa tällä tavoin saadun, kaavan I mukaisen yhdisteen eristäminen vapaas- sa muodossa tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolana.

12. Patenttivaatimuksen 11, menetelmä (A), mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että T^1 on kloori ja T^2 on vapaa aminoryhmä.

13. Patenttivaatimuksen 11, menetelmä (A), mukainen menetelmä tai pa- tenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukaista vapaata karboksyylihapo-lähtöainetta käytetään alka~~li~~metallisuolana.

14. Patenttivaatimuksen 11, menetelmä (D), mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että asetaaliryhmän lohkaiseminen kaavan IX mukai- sessa lähtöaineessa suoritetaan hydrolysoimalla happamissa olosuhteis- sa.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yleiskaavan IX mukaisessa lähtöaineessa R_4 ja R_5 tarkoittavat molemmat metyylejä.

16. Patenttivaatimuksen 11, menetelmä (E), mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että ryhmä $-COT^3$ on reaktiokykyinen esteriryhmä.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktiokykyinen esteriryhmä on syanometyyliesteri $-COOCH_2.CN$.

18. Patenttivaatimuksen 16 tai 17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan X mukainen reaktiokykyinen esteri esteröidään uu- delleen alkoholin RH kanssa, jossa kaavassa R tarkoittaa samaa kuin kaavassa I.

19. Patenttivaatimuksen 16 tai 17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yleiskaavan X mukainen reaktiokykyinen esteri saatetaan reagoimaan **hydratsiinin** tai sen sopivan johdannaisen kanssa.

20. Jonkin patenttivaatimuksen 11-19 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että substituentti X on vety ja Y difluorimetyyli.

21. Jonkin patenttivaatimuksen 11-19 mukainen menetelmä, t u n n e t t u

t u siitä, että substituentti X on bromi ja Y on difluorimetyyli tai trifluorimetyyli.

22. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se on suoritettu pääasiallisesti tässä yhteydessä kuvatulla tavalla.

23. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolla on kaava I, t u n n e t t u siitä, että se on valmistettu jonkin patenttivaatimuksen 11-22 mukaisella menetelmällä.

24. Farmaseuttinen seos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää aktiivisena komponenttina jotakin patenttivaatimuksien 1-10 ja 23 mukaista yhdistettä yhdistelmänä sopivan farmaseuttisen kantoaineen kanssa.

25. Farmaseuttisen seoksen valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että jonkin patenttivaatimuksen 1-10 ja 23 mukainen yhdiste saatetaan terapeuttiseen antamiseen sopivaan muotoon.

26. Patenttivaatimuksen 25 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu yhdiste sekoitetaan sopivan farmaseuttisen kantoaineen kanssa.

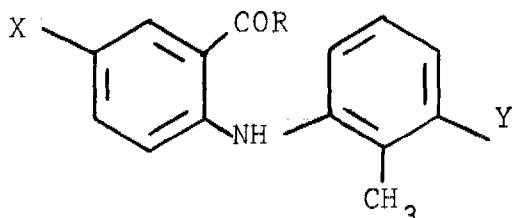
27. Patenttivaatimuksen 25 tai 26 mukaisella menetelmällä saatu farmaseuttinen seos.

28. Patenttivaatimuksen 24 tai 27 mukainen farmaseuttinen seos muova-
tussa annosmuodossa.

29. Patenttivaatimuksen 24 mukainen seos, t u n n e t t u siitä, että se on valmistettu pääasiassa tässä yhteydessä kuvatulla tavalla.

PATENTKRAV

1. N-aryl-antranilsyra med den allmänna formeln



(I)

och farmaceutiskt godtagbara salter därav, vari R är -OH, -O-(lägre alkyl), -O-CH₂-CHOH-CH₂OH, -O-(lägre alkyl)-N $\begin{smallmatrix} R_1 \\ R_2 \end{smallmatrix}$, -NHOH eller

-NR₁-NR₁R₂, varvid R₁ och R₂ är väte eller lägre alkyl, X är väte, klor, brom eller nitro och Y är difluormetyl, trifluormetyl eller nitro, med det förbehållet att när X är väte, så är Y difluormetyl.

2. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att X är brom.

3. Förening enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att Y är difluormetyl eller trifluormetyl.

4. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att X är väte och Y är difluormetyl.

5. Förening enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att R är OH eller .OCH₂-CHOH-CH₂OH.

6. N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilsyra.

7. 5-brom-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilsyra.

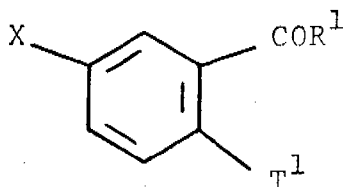
8. N-metyl-glukaminsaltet av 5-brom-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilsyra.

9. 2,3-dihydroxipropyl-5-brom-N-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-antranilat.

10. 2,3-dihydroxipropyl-N-(2-metyl-3-difluormetylfenyl)-antranilat.

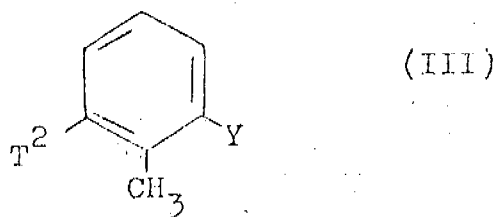
11. Förfarande för framställning av en N-aryl-antranilsyra med den allmänna formeln I enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav att man

(A) kondenserar en förening med den allmänna formeln



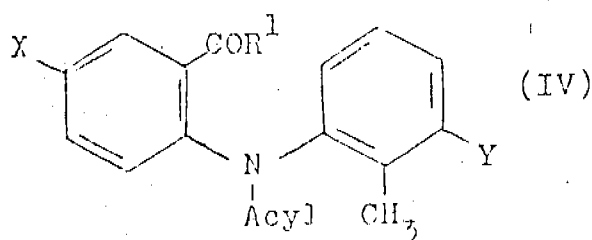
(II)

med en förening med den allmänna formeln



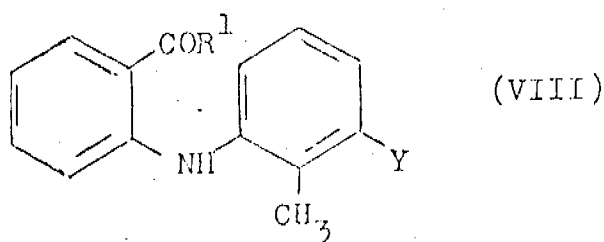
vari T^1 och T^2 är olika, reaktionsbenägna grupper med förmåga att reagera med varandra för bildning av den erforderliga iminobryggan, X och Y har den i samband med formeln I angivna betydelsen och R^1 är gruppen R eller en till denna överförbar grupp, varvid R definieras på i samband med formeln I angivet sätt, varefter man eventuellt överför R^1 till R, eller

(B) vid kväveatomen deacylerar en N-acylförening med den allmänna formeln



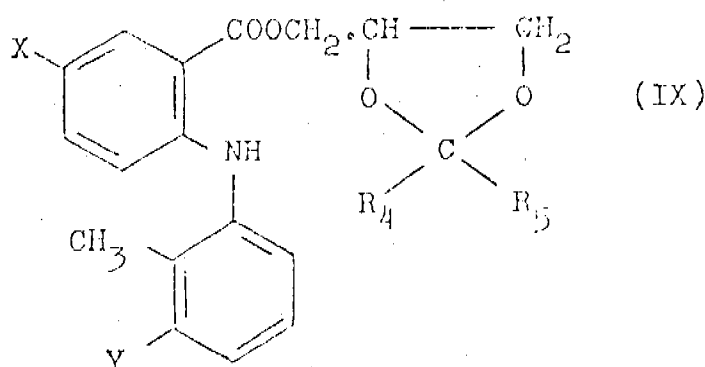
vari X och Y har den i samband med formeln I angivna betydelsen, Acyl är en acylgrupp och R^1 är gruppen R definierad för formeln I eller en till denna överförbar grupp, varefter man eventuellt överför R^1 till R, eller

(C) genom halogenering eller nitrering på konventionellt sätt inför den erforderliga substituenten X, varvid X är brom eller nitro, i 5-ställningen av en antranilsyra med den allmänna formeln



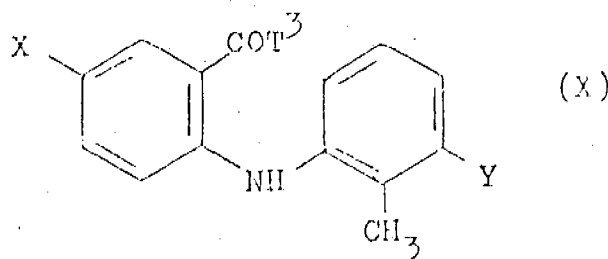
vari R^1 och Y har den i samband med formeln IV angivna betydelsen, varefter man eventuellt överför R^1 till R, varvid R har den i samband med formeln I angivna betydelsen, eller

(D) spaltar acetalgruppen i en förening med den allmänna formeln



vari X och Y har den i samband med formeln I angivna betydelsen och R_4 och R_5 oberoende av varandra är väte eller en kolvätegrupp, såsom alkyl, aryl eller aralkyl, eller

(E) omsättning av en förening, som har den allmänna formeln



vari X och Y har den i samband med formeln I angivna betydelsen och $-COT^3$ är en karbonsyragrupp eller ett reaktionsbenäget derivat därav, med en förening med formeln RH eller ett reaktionsbenäget derivat därav, varvid R har den i samband med formeln I angivna betydelsen, vilket förfarande, valt bland (A)-(E) åtföljes av isole-ring av den på så sätt erhållna föreningen med formeln I i fri form eller i form av ett farmaceutiskt godtagbart salt.

12. Förfarande enligt patentkravet 11, förfarande (A), k ä n n e t e c k n a t därav, att T^1 är klor och T^2 är en fri aminogrupp.

13. Förfarande enligt patentkravet 11, förfarande (A), eller patentkravet 12, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett fri karbon-syra-utgångsmaterial med formeln II användes i form av ett alkali-metallsalt.

14. Förfarande enligt patentkravet 11, förfarande (D), k ä n n e t e c k n a t därav, att spaltningen av acetalgruppen i utgångsmaterialet med formeln IX utföres genom hydrolys under sura betingelser.
15. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_4 och R_5 i utgångsmaterialet med den allmänna formeln IX båda representerar metyl.
16. Förfarande enligt patentkravet 11, förfarande (E), k ä n n e t e c k n a t därav, att gruppen $-COT^3$ är en reaktionsbenägen estergrupp.
17. Förfarande enligt patentkravet 16, k ä n n e t e c k n a t därav, att den reaktionsbenägna estergruppen är en cyanometylester $-COOCH_2.CN$.
18. Förfarande enligt patentkravet 16 eller 17, k ä n n e t e c k n a t därav, att den reaktionsbenägna estern med formeln X omestras med en alkohol RH, vari R har den i samband med formeln I angivna betydelsen.
19. Förfarande enligt patentkravet 16 eller 17, k ä n n e t e c k n a t därav, att den reaktionsbenägna estern med den allmänna formeln X omsättes med hydrazin eller ett lämpligt derivat därav.
20. Förfarande enligt något av patentkraven 11-19, k ä n n e t e c k n a t därav, att substituenten X utgör väte och Y utgör difluormetyl.
21. Förfarande enligt något av patentkraven 11-19, k ä n n e t e c k n a t därav, att substituenten X är brom och Y är difluormetyl eller trifluormetyl.
22. Förfarande enligt patentkravet 11, utfört på i huvudsak häri beskrivet sätt.
23. Förening med formeln I enligt patentkravet 1, framställd vid förfarandet enligt något av patentkraven 11-22.
24. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k n a t därav, att den omfattar såsom aktiv komponent någon av föreningarna enligt patentkraven 1-10 och 23 i kombination med en lämplig farmaceutisk bärare.
25. Förfarande för framställning av en farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k n a t därav, att man bringar en förening enligt något av patentkraven 1-10 och 23 i en för terapeutisk administration lämplig form.

26. Förfarande enligt patentkravet 25, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda förening blandas med en lämplig farmaceutisk bärare.
27. Farmaceutisk komposition erhållen vid förfarandet enligt patentkravet 25 eller 26.
28. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 24 eller 27 i formad doseringsform.
29. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 24, framställd i huvudsak på häri beskrivet sätt.

Scherico Ltd.