



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: A 61 K 31/245
A 61 K 31/70

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

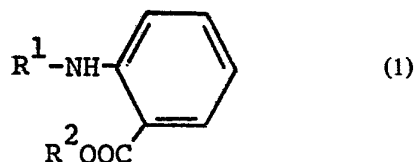
⑪

638 977

⑪ Gesuchsnummer:	3181/79	⑦ Inhaber:	Kureha Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha, Chuo-ku/Tokyo (JP)
⑫ Anmeldungsdatum:	05.04.1979		
⑬ Priorität(en):	06.04.1978 JP 53-40594 10.04.1978 JP 53-42014 10.04.1978 JP 53-42015 11.04.1978 JP 53-42576 26.05.1978 JP 53-63146 29.12.1978 JP 53-161385 29.12.1978 JP 53-161386	⑦ Erfinder:	Chikao Yoshikumi, Kunitachi-shi/Tokyo (JP) Yoshio Ohmura, Funabashi-shi/Chiba-ken (JP) Fumio Hirose, Suginami-ku/Tokyo (JP) Masanori Ikuzawa, Tachikawa-shi/Tokyo (JP) Kenichi Matsunaga, Shinjuku-ku/Tokyo (JP) Takayoshi Fujii, Adachi-ku/Tokyo (JP) Minoru Ohhara, Itabashi-ku/Tokyo (JP) Takao Ando, Setagaya-ku/Tokyo (JP)
⑭ Patent erteilt:	31.10.1983		
⑮ Patentschrift veröffentlicht:	31.10.1983	⑦ Vertreter:	Ritscher & Seifert, Zürich

⑤ **Medikament, enthaltend o-Aminobenzoessäurederivate.**

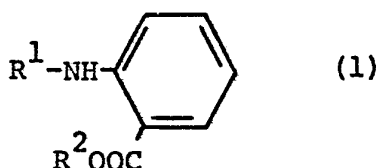
⑤ Ein Medikament, das sich insbesondere zur Behandlung von Hyperglykämie, Hyperlipämie, Hypertension, Entzündungsleiden, Schmerz- oder Fiebererscheinungen durch Zentralnervbelastung oder Tumoren eignet, enthält mindestens eine Verbindung der Formel (1)



in der R¹ ein durch Entfernung von Hydroxyl aus der 1(α)- oder 1(β)-Stellung von Arabinose, Xylose, Glucose, Galactose, Rhamnose oder Mannose entstandener Rest und R² H, Na, K, 1/2 Mg, 1/2 Ca, 1/3 Al oder die Methylgruppe bedeutet.

PATENTANSPRÜCHE

1. Medikament, das zur Behandlung von Hyperglykämie, Hyperlipämie, Hypertension, Entzündungsleiden, Schmerz- oder Fiebererscheinungen durch Zentralnervbelastung oder Tumoren geeignet ist, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens eine Verbindung der Formel (1)



enthält, in der R¹ ein durch Entfernung von Hydroxyl aus der 1(α)- oder 1(β)-Stellung von Arabinose, Xylose, Glucose, Galactose, Rhamnose oder Mannose entstandener Rest und R² H, Na, K, ½ Mg, ½ Ca, ⅓ Al oder die Methylgruppe bedeutet.

2. Medikament nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung (1) o-Aminobenzoessäure-N-L-arabinosid oder Natrium-o-aminobenzoat-N-L-arabinosid ist.

3. Medikament nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung (1) o-Aminobenzoessäure-N-D-xylosid oder Natrium-o-aminobenzoat-N-D-xylosid ist.

4. Medikament nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung (1) o-Aminobenzoessäure-N-D-glucosid oder Natrium-o-aminobenzoat-N-D-glucosid ist.

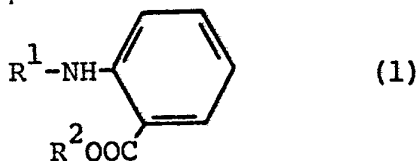
5. Medikament nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung (1) o-Aminobenzoessäure-N-D-galactosid oder Natrium-o-aminobenzoat-N-D-galactosid ist.

6. Medikament nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung (1) o-Aminobenzoessäure-N-L-rhamnosid oder Natrium-o-aminobenzoat-N-L-rhamnosid ist.

7. Medikament nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung (1) o-Aminobenzoessäure-N-D-mannosid oder Natrium-o-aminobenzoat-N-D-mannosid ist.

8. Medikament nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung (1) Methyl-o-aminobenzoat-N-D-mannosid ist.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Medikament, das als eine aktive Komponente ein Aminobenzoessäurederivat der Formel (1)



enthält, in welcher R¹ einen durch Entfernung von OH aus der 1(α)- oder 1(β)-Stellung von Arabinose, Xylose, Glucose, Galactose, Rhamnose oder Mannose entstandenen Rest und R² H, Na, K, ½ Mg, ½ Ca, ⅓ Al oder die Methylgruppe bedeutet.

Man hat bei Untersuchungen zur Auffindung von chemischen Verbindungen mit Antitumorwirkung gefunden, dass Verbindungen der obigen Formel (1) eine Reihe physiologischer Aktivitäten besitzen, wie eine Blutzucker vermindern- de Aktivität, eine antihypertensive Aktivität, eine Blutlipid vermindern- de Aktivität, eine antiinflammatorische Aktivität sowie eine Depressionsaktivität für das Zentralnervensystem zusätzlich zu einer Antitumoraktivität aufweisen.

Die oben erwähnten Aminobenzoessäurederivate sind an sich bekannt; über physiologische Aktivitäten dieser Verbindungen wurde bisher aber nicht berichtet.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Medikament mit einer wirksamen Antitumoraktivität, einer den Blutzucker vermindern- den Aktivität, einer antihypertensiven Aktivität, einer die Blutlipide vermindern- den Aktivität, einer antiinflammatorischen Aktivität und einer Depressoraktivität für das Zentralnervensystem, welches Medikament als wirksame Komponente mindestens eine Verbindung der oben angegebenen Formel (1) enthält. Die der Formel (1) entsprechenden aktiven Komponenten des erfindungsgemässen Medikamentes werden im folgenden auch kurz als «Verbindungen (1)» bezeichnet.

In den Zeichnungen zeigen:

Fig. 1-13 die Infrarot-Absorptionsspektren der Verbindungen Nrn. 1-13 gemäss Tabelle I.

Die Nummern der Figuren sind gleich den Nummern der Verbindungen gemäss Tabelle I. Auf der Ordinate jeder Figur ist der Transmissionswert in Prozent, auf der Abszisse die Wellenzahl in cm⁻¹ angegeben.

Die Verbindungen (1) besitzen eine Carboxylgruppe in der ortho-Stellung zur substituierten Aminogruppe am Benzolring. R² in Formel (1) bedeutet insbesondere Na. Die Zuckergruppe der aktiven Komponente hat die Struktur eines sechsgliedrigen heterocyclischen Ringes.

Die Verbindungen (1) können beispielsweise nach folgender Methode hergestellt werden:

Eine Mischung aus 4,5-5 g Aminobenzoessäure, 5-6 g Monosaccharid (L-Arabinose, D-Xylose, D-Glucose, D-Galactose, L-Rhamnose oder D-Mannose) und 0,1-0,5 g Ammoniumchlorid (oder Ameisensäure, Salzsäure, Essigsäure oder Magnesiumchlorid) wird in 40-90 ml 95-100%igem Ethanol oder reinem Methanol am Rückflusskühler zur Einleitung der Kondensation erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur oder an einem kühlen Ort stengelassen; die sich abscheidenden Kristalle werden durch Filtrieren der Reaktionslösung gesammelt. Diese Kristalle werden mit Wasser, Ethanol oder Ethyläther gewaschen und dann aus Methanol, Ethanol oder einer wässrigen Lösung von Methanol oder Ethanol umkristallisiert.

Um das Wasserstoffatom der Carboxylgruppe einer so hergestellten Verbindung durch eine Base zu ersetzen, wird vorzugsweise in an sich bekannter Weise verfahren. Die Verbindung, hier o-Aminobenzoessäure-N-pyranosid, wird in wässrigem Ethanol gelöst und ein anorganisches Salz wird zum Bewirken der Substitution zur Lösung gegeben.

Die physikalischen Eigenschaften der Verbindungen (1), die nach der oben beschriebenen Methode hergestellt wurden, sind in der folgenden Tabelle I zusammengestellt, wobei die jeweiligen IR-Absorptionsspektren in den Fig. 1-13 dargestellt sind. Anschliessend an Tabelle I werden die Bestimmungsmethoden hierzu genannt.

Tabelle I
Physikalische Eigenschaften aktiver Komponenten

Nr. Verbindung	F (°C)	Spezifische Drehung (α) _D 20	Elementaranalyse (%) C : H : N	UV-Absorptionsmaximum (nm)
(1) o-Aminobenzoessäure-N-L-arabinosid	167	– 11 (10°C) in Ethanol	50,1:6,0:5,1 (50,2:6,0:4,9)	330, 250, 220
(2) Natrium-o-aminobenzoat-N-L-arabinosid	155–162 (Zers.)	– 44 in Wasser	46,6:5,1:4,6 (46,6:5,2:4,5)	315, 246, 212
(3) o-Aminobenzoessäure-N-D-xylosid	168 (Zers.)	+ 11 (18°C) in Ethanol	53,4:5,7:5,0 (53,5:5,6:5,2)	330, 250, 220
(4) Natrium-o-aminobenzoat-N-D-xylosid	160–170 (Zers.)	+ 1 in Wasser	49,7:4,8:4,7 (49,5:4,8:4,8)	316, 248, 215
(5) o-Aminobenzoessäure-N-D-glucosid	137–138 (Zers.)	+ 68 (15°C) in Ethanol	49,0:6,1:4,2 (49,2:6,0:4,4)	330, 250, 220
(6) Natrium-o-aminobenzoat-N-D-glucosid	145–160	+ 6 in Wasser	46,1:5,2:4,0 (46,0:5,3:4,1)	318, 249, 215
(7) o-Aminobenzoessäure-N-D-galactosid	152	– 16 in Ethanol	52,3:6,0:4,8 (52,2:5,7:4,7)	330, 250, 220
(8) Natrium-o-aminobenzoat-N-D-galactosid	157–163 (Zers.)	– 9 in Wasser	48,5:5,2:4,4 (48,6:5,0:4,4)	317, 248, 215
(9) o-Aminobenzoessäure-N-L-rhamnosid	165–166 (Zers.)	+ 52 in Ethanol	54,8:5,9:4,9 (55,1:6,0:4,9)	330, 250, 219
(10) Natrium-o-aminobenzoat-N-L-rhamnosid	152–162 (Zers.)	+ 54 in Wasser	51,0:5,4:4,9 (51,1:5,2:4,6)	320, 249, 215
(11) o-Aminobenzoessäure-N-D-mannosid	150–165 (Zers.)	– 10 in Ethanol	51,9:5,8:4,7 (52,2:5,7:4,7)	333, 249, 218
(12) Natrium-o-aminobenzoat-N-D-mannosid	148–167 (Zers.)	– 2 in Wasser	46,1:5,5:4,0 (46,0:5,3:4,1)	330, 250, 219
(13) Methyl-o-aminobenzoat-N-D-mannosid	177–178	– 54 in Ethanol	49,1:6,1:4,3 (48,1:6,6:4,0)	330, 251

Zur Bestimmung der Schmelzpunkte wurde eine Mikroschmelzpunkt-Bestimmungsanlage der Firma Yanagimoto Works, Japan, verwendet.

Die spezifische Drehung wurde mit einem direkt ablesbaren Polarimeter, Modell OR-50 der eben genannten Firma mit einer Zellenlänge von 50 mm an einer wässrig-ethanolischen Lösung der sauren Verbindungen (1) bzw. einer wässrigen Lösung der Natriumsalze der sauren Verbindungen (1) bestimmt.

Zur Elementaranalyse wurde ein Gerät mit der Bezeichnung «CHN-Coder», Modell MT-2, der Firma Yanagimoto Works, Japan, verwendet.

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit einem selbstschreibenden Spektrofotometer, Modell PS-3T der Firma Hitachi Works, Japan, an einer wässrig-ethanolischen Lösung der acidischen Verbindungen (1) bzw. einer wässrigen Lösung der Natriumsalze der acidischen Verbindungen (1) gemessen.

Die IR-Absorptionsspektren wurden nach der KBr-Methode mit einem IR-Absorptionsspektrometer, Modell DS-701G der Firma Nippon Bunko Co., Ltd., Japan, aufgezeichnet. Die jeweils auf den Diagrammen angegebene Nummer stimmt mit der Verbindungsnummer der Verbindung (1) gemäss obiger Tabelle überein.

Im folgenden werden die physiologischen Eigenschaften der Verbindungen (1) beschrieben, und zwar (1) Akuttoxizität, (2) antimikrobielle Aktivität, (3) Mutagenizität, (4) verzögerte intrakutane Reaktion und (5) Antikörperbildungsaktivität.

(1) Akuttoxizität

Die Akuttoxizität der Verbindungen (1) wurde für intraperitoneale und orale (zwangsmässige) Verabreichung an Mäuse vom Stamm ICR-JCL bestimmt. Die Proben wurden für intraperitoneale Verabreichung in physiologischer Koch-

salzlösung, für orale Verabreichung in destilliertem Wasser gelöst.

Die Symptome wurden nach der Verabreichung bis zum siebten Tag beobachtet und die LD₅₀-Werte wurden nach der graphischen Methode von Litchfield-Wilcoxon aus der bis zum siebten Tag akkumulierten Mortalität bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle II zusammengestellt, aus der auch zu ersehen ist, dass mehr als die Hälfte der in Tabelle I angegebenen Verbindungen (1) als hochgradig sichere Wirkstoffe angesehen werden können.

Tabelle II
Akuttoxizität der aktiven Komponenten
(LD₅₀ in g/kg)

Verbindung Nr.	Verabreichungsroute	
	intraperitoneal	oral
(2)	7,48	6,35
(4)	9,27	6,35
(6)	13,38	8,96
(8)	7,42	6,10
(10)	> 15,00	12,50
(12)	> 10,00	> 10,00
(13)	2,5	> 7,5

(2) Antimikrobielle Aktivität

Die Verbindungen (1) werden in destilliertem Wasser zu einer Probenreihe eines jeweils doppelt verdünnten Systems gelöst. Diese verdünnten Lösungen wurden mit dem neunfachen Volumen an Agarmedium vermischt und die Mischungen auf eine Petrischale gegossen. Für die Bakterientests wurde ein Herzinfusions-Agarmedium, für die Tests an Pilzen ein Agarmedium nach Sabouraud verwendet. Nach dem

Bestreichen mit der Vorkultur wurden die beimpften Platten für die Bakterientests 20–24 Std. bei 37 °C, für die Pilztests 3–7 Tage bei 25 °C inkubiert und darauf das Wachstum untersucht. Zur Abschätzung der antimikrobiellen Aktivität wurden die folgenden Mikroorganismen verwendet:

Pseudomonas aeruginosa IAM 1514
Escherchia coli IFO 12734
Staphylococcus aureus 209 P
Bacillus subtilis IAM 1069
Saccharomyces cerevisiae IAM 4207
Candida albicans ATCC 752
Trichophyton mentagrophytes IFO 6124
Aspergillus niger IAM 3001

Die Testergebnisse zeigten, dass keine der getesteten Verbindungen (1) für alle Mikroorganismen bei Konzentrationen von 1 µg/ml eine Wachstumsinhibierung aufweist.

(3) Mutagenizität

In der ersten Stufe wurden die Verbindungen (1) nach dem sogenannten Rec-Test (i) und in der zweiten Stufe nach dem Reversionstest (ii) geprüft.

(i) Ein Stamm von *Bacillus subtilis* M 45 (defektanter, durch Rekombinationswiederherstellung gebildeter Stamm) und ein wilder Stamm von *Bacillus subtilis* H 17 mit anhaltender Rekombinationswiederherstellungsaktivität wurden unter Vermeidung einer anfänglichen Stammkreuzung auf eine B-2-Agarkulturplatte aufgeimpft, die durch Auflösen von 10 g Fleischextrakt, 10 g Polypepton, 5 g Natriumchlorid und 15 g Agar in 1000 ml destilliertem Wasser bei pH 7,0 hergestellt worden war. Dann wurde ein rundes Filterpapierblatt von 8 mm Durchmesser mit 0,04 ml darin aufgesaugter wässriger Lösung der Verbindung (1) (unter Verwendung von sterilisiertem Wasser) auf die Oberfläche der Agarplatte gelegt, so dass die Startpunkte der oben genannten Stämme der Bakterienkultur abgedeckt waren. Die beimpfte B-2-Agarkultur wurde über Nacht bei 37 °C gehalten und die Länge der Wachstumsinhibierungszone gemessen. Als Negativkontrolle wurde Kanamycin, als Positivkontrolle Mitomycin C verwendet. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle III zusammengestellt.

Tabelle III
Ergebnisse des Rec-Tests

Verbindung Nr.	Konzentration (µg/Scheibe)	Länge der Wachstums- hemmungszone		*Differenz (mm)
		M 45 (mm)	H 17 (mm)	
(2)	500	0	0	0
	5000	8	4	4
(4)	500	0	0	0
	5000	7	3	4
(6)	500	0	0	0
	5000	5	2	3
(8)	500	0	0	0
	5000	6	1	5
(10)	500	0	0	0
	5000	6	2	4
(12)	500	0	0	0
	5000	7	1	6
(13)	500	0	0	0
	5000	7	3	4
Kanamycin	10	5	4	1
Mitomycin C	0,05	12	2	10

Bemerkung: *Differenz = Länge der Inhibierungszone von M 45 minus Länge der Inhibierungszone von H 17

(ii) Für den Reversionstest wurden die Stämme TA 98 und TA 100 (beide Stämme benötigen Histidin) von *Salmonella typhimurium* verwendet.

In jeweils 2 ml eines weichen Agarkulturmediums (aus 6 g Natriumchlorid, 6 g Agar und 1000 ml destilliertem Wasser), das mit $\frac{1}{10}$ Volumen einer wässrigen Lösung von 0,5 mM Biotin und 0,5 mM Histidin versetzt worden war, wurden 0,1 ml der Bakteriensuspension und 0,1 ml einer wässrigen Lösung der Verbindung (1) eingemischt und die Mischung auf das Minimum-Agarkulturmedium aufgeschichtet. Nach 2 Tagen Inkubation bei 37 °C wurde die Zahl der revertierten Kolonien gezählt. Als Positivkontrolle wurde Furfuryluramid (AF-2) verwendet. Die Testergebnisse sind in Tabelle IV zusammengestellt.

Tabelle IV
Ergebnisse der Reversionstests

Verbindung Nr.	Konzentration (µg/Platte)	Anzahl der reversierenden Kolonien (n/Platte)	
		TA 100	TA 98
(2)	5000	59	4
(4)	5000	166	4
(6)	5000	151	5
(8)	5000	151	6
(10)	5000	61	9
(12)	5000	91	7
(13)	5000	95	8
Furfuryluramid	0,1	911	167
Nullvergleich (kein Zusatz)	–	149	13

Wie aus Tabelle III zu erkennen, zeigten die Verbindungen (1) eine schwache Mutagenizität nur bei der hohen Konzentration von 5000 Mikrogramm pro Scheibe. Aus Tabelle IV ist zu ersehen, dass die Mutationshäufigkeit durch die Verbindungen (1) keine Unterschiede gegenüber dem Vergleichsversuch ohne Substanz zeigte, nicht einmal bei der hohen Konzentration von 5000 Mikrogramm pro Platte. Diese Befunde zeigen, dass die Verbindungen (1) bezüglich Mutagenizität als sicher gelten können.

(4) Verzögerte Intrakutanreaktion

Um die Wirkung der Verbindungen (1) auf die Zellimmunität zu untersuchen, wurde der Pfotenballentest an ICR-JCL-Mäusen als Versuchstiere und mit Schafserythrocyten als Antigen durchgeführt.

Die Mäuse wurden durch Injizieren von 0,2 ml einer 10%igen Suspension der Schafserythrocyten (aus der Schwanzvene entnommen) in physiologischer Kochsalzlösung primär-sensibilisiert. 7 Tage nach der ersten Sensibilisierung wurden 0,05 ml einer 40%igen Suspension von Schafserythrocyten in physiologischer Kochsalzlösung an den Fussballen injiziert. Die Dicke der Fussballen wurde am nächsten Tag bestimmt. Die Verabreichung der Verbindungen (1) erfolgte in einer Dosierung von 250 ml/kg/Tag einmal täglich während 5 aufeinanderfolgender Tage, mit Schwerpunkt um den Tag der ersten Sensibilisierung.

Die Dickenzunahme der Fussballen der mit den Verbindungen (1) behandelten Mäuse zeigte keine signifikanten Unterschiede im Vergleich mit der Zunahme der nicht mit Verbindung (1) behandelten Versuchstiere.

(5) Antikörperbildungsaktivität

Zur Bestimmung der Wirkungen der Verbindungen (1) auf die Humoralimmunität wurde der Hemagglutinations-

test an ICR-JCL-Mäusen durchgeführt, die mit Schafserythrocyten sensibilisiert worden waren.

Die Mäuse wurden durch Injizieren einer 10%igen Suspension von 0,2 ml Schafserythrocyten (aus der Schwanzvene) in physiologischer Kochsalzlösung sensibilisiert. 7 Tage nach dem Sensibilisieren wurden Blutproben für den Hemagglutinationstest zur Bestimmung der Antikörperbildungsaktivität genommen. Die Verbindungen (1) wurden während 5 aufeinanderfolgender Tage mit Schwerpunkt um den Tag der Sensibilisierung verabreicht, und zwar intraperitoneal mit einer Dosierung von 250 mg/kg/Tag.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede des Agglutinationstiters zwischen der mit Verbindungen (1) behandelten Gruppe und der Vergleichsgruppe festgestellt.

Die pharmakologischen Eigenschaften der Verbindungen (1) werden nun in der Reihenfolge: (1) Blutzuckersenkungsaktivität, (2) antihypertensive Aktivität, (3) Antitumoraktivität, (4) analgetische Aktivität, (5) antipyretische Aktivität, (6) antiinflammatorische Aktivität und (7) Blutlipidsenkungsaktivität beschrieben.

(1) Blutzuckersenkungsaktivität

Einer Gruppe von Wistar-Ratten wurde Streptozotocin intraperitoneal in einer Dosierung von 60 mg/kg verabreicht und nach Bestätigung einer positiven Reaktion der Tiere auf Zucker im Harn 8 Tage später wurde den Ratten normales Insulin zur Verminderung sowohl des Harnzuckers als auch des Blutzuckers verabreicht. Von den so behandelten Versuchstieren wurden diejenigen Tiere, die einige Tage nach der Insulinverabreichung sicher einen höheren Harnzuckerwert und einen höheren Blutzuckerwert zeigten, als Modelltiere mit künstlichem Diabetes-Mellitus verwendet. Die Verbindungen (1) wurden den Modelltieren oral in Form von Lösungen in destilliertem Wasser mit Dosierungen von 30 bzw. 300 mg/kg verabreicht. 3 bzw. 6 Stunden nach der Verabreichung wurden Blutproben genommen und zur Glucosebestimmung mit einem RaBA-Testsatz (der Firma Chu-gai Pharmaceutical Co., Japan) nach der Enzymmethode verwendet.

Die Ergebnisse sind in Tabelle V zusammengestellt und zeigen, dass der Unterschied zwischen den Blutzuckerwerten vor und nach der Verabreichung der Verbindungen (1), d. h. der Δ -Wert, grösser als der Δ -Wert der Vergleichsgruppe war.

Tabelle V
Blutzucker-Verminderungsaktivität

Verbindung Nr.	Dosierung (mg/kg)	Δ -Wert in mg/dl des Blutzuckers nach 3 Std.	6 Std.
(2)	30	-254	-225
	300	-108	-83
(4)	30	-62	-60
	300	-80	-76
(6)	30	-220	-200
	300	-134	-217
(8)	30	-82	-42
	300	-95	-49
(10)	30	-156	-124
	300	-462	-397
(12)	30	-180	-110
	300	-230	-150
(13)	30	-121	-86
	300	-166	-147
Vergleich	—	-36	-39

Die Blutzuckersenkungswirkung war bei Natrium-o-aminobenzoat-N-L-arabinsid, Natrium-o-aminobenzoat-N-D-glucosid, Natrium-o-aminobenzoat-N-L-rhamnosid und Natrium-o-aminobenzoat-N-D-mannosid besonders auffällig. Die Δ -Werte dieser Verbindungen betrugen bei einer Dosierung von nur 30 ml/kg 150–460 mg/dl.

(2) Antihypertensive Aktivität

Wässrige Lösungen der Verbindungen (1) in destilliertem Wasser wurden oral an Ratten mit spontaner Hypertension in Dosierungen von 30 bzw. 300 mg/kg verabreicht und der Blutdruck der Tiere 3 bzw. 6 Stunden nach der Verabreichung mit einem Sphygmomanometer (der Firma Ueda Works, Japan, Modell USM-105R) gemessen. Die Unterschiede der Blutdruckwerte vor und nach der Verabreichung wurden zur Bewertung der antihypertensiven Aktivität der Verbindungen (1) verwendet. Der Mittelwert des Blutdruckes der Ratten mit spontaner Hypertension betrug 200 mm Hg.

Die Ergebnisse sind in Tabelle VI zusammengestellt und zeigen, dass alle getesteten Verbindungen (1) einen deutlichen antihypertensiven Effekt haben.

Tabelle VI
Antihypertensive Aktivität

Verbindung Nr.	Dosierung (mg/kg)	Blutdrucksenkung nach 3 Std.	6 Std.
(mm Hg)			
(2)	30	13	9
	300	22	25
(4)	30	16	16
	300	9	5
(6)	30	8	5
	300	26	20
(8)	30	9	16
	300	9	8
(10)	30	13	19
	300	28	20
(12)	30	12	14
	300	24	22
(13)	30	18	14
	300	26	21
Vergleich	—	-2*	2

Bemerkung: * Blutdruck um 2 mm Hg erhöht.

(3) Antitumoraktivität

Sarcoma 180 wurde subkutan in die rechte Achselhöhle von ICR-JCL-Mäusen in einer Menge von 1×10^6 Zellen pro Maus transplantiert; beginnend 24 Stunden nach der Transplantation wurde eine wässrige Lösung von Verbindungen (1) in sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung täglich oral in einer Dosis von 500 mg/kg verabreicht, und zwar insgesamt zehnmal. Am 25. Tag nach der Transplantation wurden die nodulären Tumore ausgeschält und gewogen. Das Inhibierungsverhältnis (I. R., %) der Verbindungen (1) wurde nach folgender Formel berechnet:

$$(1 - T/C) \times 100 = \text{I. R. (\%)} \quad \text{in welcher}$$

T = mittleres Tumorgewicht der behandelten Tiere,

C = mittleres Tumorgewicht der Kontrolltiere (transplantiert, aber nicht behandelt)

bedeutet.

Die Ergebnisse der Versuche sind in Tabelle VII zusammengestellt und zeigen, dass alle getesteten Verbindungen (1) eine Antitumoraktivität haben.

Tabelle VII
Antitumoraktivität gegen Sarcoma 180

Verbindung Nr.	Inhibierungsverhältnis (I.R. %)
(2)	44,4
(4)	18,9
(6)	22,4
(8)	21,6
(10)	57,4
(12)	32,0
(13)	59,0

Bemerkung: verabreichte Menge von 10×500 mg/kg per os

(4) Analgetische Wirkung
Bestimmung durch mechanische Stimulierung
(Druckeinwirkung)

Als Versuchstiere wurden jeweils 10 weibliche ICR-Mäuse pro Gruppe verwendet, die bei Pressung am Schwanzansatz einen Schmerzschwellenwert von 50–80 mm Hg zeigten. Das Drucktestgerät (hergestellt von Natsume Works, Japan) entsprach den Angaben von Takagi und Kameyama.

Nach dem Verabreichen der Verbindungen (1) wurde der Test im Verlauf der Zeit mehrmals durchgeführt. Zur Bewertung der analgetischen Aktivität der Verbindungen (1) wurde der Druck bzw. der Zeitpunkt ermittelt, ab welchem die Versuchstiere einen fluchtartigen Reflex (Quasi-Fluchreaktion) zeigten.

Die Ergebnisse sind in Tabelle VIII zusammengestellt und zeigen, dass die mit den Verbindungen (1) behandelten Tiere im Vergleich zu den unbehandelten Tieren erst bei höheren Drücken den Fluchtreflex zeigten und dass die Zeitspanne bis zum Auftreten des Fluchtreflexes bei den mit den Verbindungen (1) behandelten Tieren länger war als bei den unbehandelten Tieren. Dies bestätigt die analgetische Aktivität der Verbindungen (1).

Tabelle VIII
Analgetische Aktivität bei mechanischer Schmerzerzeugung

Verbindung Nr.	Quasi-Fluchreaktion	
	Druck (mm Hg)	Zeit bis (sec)
(2)	82	38
(4)	88	37
(6)	88	36
(8)	80	36
(10)	79	40
(12)	92	41
(13)	75	35
Vergleich	70	33

Bemerkung: verabreichte Menge von 1000 mg/kg per os

Bestimmung durch chemische Stimulierung

Die Verbindungen (1) wurden oral einer Gruppe (10 Tiere) von weiblichen ICR-Mäusen (5–6 Wochen alt) verabreicht. 30 Minuten nach der Verabreichung wurde eine wässrige 0,6%ige Essigsäurelösung intraperitoneal injiziert, und zwar in einer Dosis von 0,1 ml pro 10 g Körpergewicht. Gemessen wurde die Anzahl der Schmerzkrümmungsbewegungen der Mäuse während 10 Minuten, und zwar 10 Minuten nach der intraperitonealen Verabreichung. Die analgetische Aktivität wurde aus dem Verhältnisswert der Inhibition des Krümmungssyndroms nach folgender Formel bestimmt:

$$(1 - T/C) \times 100 = \text{Krümmungssyndrominhibierungsverhältnis (\%)},$$

worin

T = mittlerer Zahlenwert des Schmerzkrümmungssyndroms der mit Verbindung (1) behandelten Gruppe,
C = mittlerer Zahlenwert des Schmerzkrümmungssyndroms der Vergleichsgruppe

Die Ergebnisse sind in Tabelle IX zusammengestellt und zeigen, dass alle Verbindungen (1) analgetische Aktivität haben. Die oben beschriebene Methode wurde nach den Angaben von Kostet et al. (1959) durchgeführt.

Tabelle IX
Analgetische Aktivität bei chemischer Schmerzerzeugung

Verbindung Nr.	I.R. (%)
(2)	43,1
(4)	27,9
(6)	24,5
(8)	19,8
(10)	52,1
(12)	43,4
(13)	40,5

Bemerkung: verabreichte Menge von 1000 mg/kg per os

(5) Antipyretische Aktivität

Nach der Methode von Winter et al. (1961) wurde den Ratten einer aus 6 Tieren bestehenden Gruppe eine 20%ige Bierhefesusension subkutan injiziert. Nach einer Hungerperiode von 10 Stunden wurden die Verbindungen (1) den Ratten oral verabreicht und die Rektaltemperaturen gemessen.

Die antipyretische Aktivität wird ausgedrückt durch das Verhältnis der Inhibition von durch Bierhefe erzeugte Pyrexie (I.R. %) zum Zeitpunkt, an dem die antipyretische Wirkung der Verbindungen (1) ihren höchsten Wert erreicht, und zwar gemäss der folgenden Formel:

$$\text{Antipyretische Aktivität} = \text{I.R. (\%)} = \frac{C_1 - T}{C_1 - C_2} \times 100$$

in welcher

T = mittlerer Wert der Rektaltemperatur der mit Verbindung (1) behandelten Ratten,

C₁ = mittlerer Wert der Rektaltemperatur der mit Bierhefe injizierten, aber nicht mit Verbindung (1) behandelten Ratten,

C₂ = mittlerer Wert der Rektaltemperatur von unbehandelten Ratten (Nullvergleich).

Die Ergebnisse sind in Tabelle X zusammengestellt und zeigen, dass alle aktiven Verbindungen (1) eine erhebliche antipyretische Aktivität haben.

Tabelle X
Antipyretische Aktivität

Verbindung Nr.	I.R.-Wert (%)
(2)	35,7
(4)	29,8
(6)	15,6
(8)	40,6
(10)	66,6
(12)	19,8
(13)	25,0

(6) Antiinflammatorische Aktivität

(a) Carrageenin-Oedem-Inhibierungsaktivität

Nach der Methode von Van Arman et al. (1963) wurden die Verbindungen (1) zwangsmässig oral an alle Tiere einer aus 10 Ratten bestehenden Versuchsgruppe mit einer Dosierung von 1000 mg/kg verabreicht. Eine Stunde nach der Verabreichung wurden 0,1 ml einer 1%igen Suspension von Carrageenin in physiologischer Kochsalzlösung am rechten Fussballen der Versuchstiere injiziert. Das Volumen der Fussballen bzw. die zeitliche Veränderung dieses Volumens wurde bestimmt und die antiinflammatorische Aktivität als Verhältnis der Inhibierung der durch Carrageenin verursachten Schwellung der Fussballen mit den Verbindungen (1) berechnet. Dabei wurden die 1–4 Stunden nach dem Injizieren bestimmten Werte gemäss der folgenden Gleichung verwendet:

$$(1 - T/C) \times 100 = \text{I.R. (\%)} = \text{antiinflammatorische Aktivität}$$

in welcher

T = mittlerer Wert der Volumina der Planta der behandelten Tiere,

C = mittlerer Wert der Volumina der Fussballen der Vergleichsgruppe (nicht behandelte aber injizierte Tiere).

Die Ergebnisse sind in Tabelle XI zusammengestellt und zeigen, dass alle getesteten Verbindungen (1) das durch Carrageenin verursachte Oedem inhibieren.

(b) Antigranulom-Aktivität

Nach der Methode von Winter et al. (1963) wurden jeweils zwei kleine Baumwolltampons in die Rückenhaut von Ratten (Gruppe von 6 Ratten) implantiert, und zwar an symmetrischen Stellen, bezogen auf die Mittellinie als Symmetrieachse. Das Gewicht eines Tampons betrug jeweils 30 ± 1 mg. Während 7 aufeinanderfolgenden Tagen wurden 1000 mg/kg/Tag der aktiven Verbindung (1) oral verabreicht. Am 8. Tage wurde das in den Ratten gebildete Granulom ausgeschält und nach Trocknung gewogen. Die Antigranulom-Aktivität, ausgedrückt durch das Verhältnis der Inhibierung des Granulomwachstums (I.R. %), wurde wie oben in Abschnitt (6a) angegeben berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle XI zusammengestellt und zeigen, dass alle aktiven Verbindungen (1) die Inhibierungswirkung auf das Wachstum von Granulomen aufweisen.

(c) Antiexudations-Aktivität

Nach der Methode von Baris et al. (1965) wurde ein Luftvolumen subkutan am Rücken der Ratten einer aus 6 Tieren bestehenden Gruppe injiziert, so dass sich jeweils eine luftgefüllte Tasche bildete. Dann wurden 0,5 ml einer 1%igen Crotonöllösung in Sesamöl in die Tasche injiziert. Nun wurden die Verbindungen (1) in einer Dosierung von 1000 mg/kg/Tag fortlaufend 5 Tage lang oral verabreicht. Am 6. Tag wurde die in die Tasche ausgeschiedene Flüssigkeit bestimmt und die Antiexudations-Aktivität, ausgedrückt durch das Verhältnis der Inhibierungswirkung auf die Exudation, in der oben in Abschnitt (6a) angegebenen Weise berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle XI zusammengestellt und zeigen, dass alle getesteten Verbindungen (1) eine Antiexudations-Aktivität aufweisen.

(d) Antiadjuvans-Arthritis-Aktivität

Nach der Methode von Fujiware et al. (1971) wurde *Mycobacterium tuberculosis*, suspendiert in flüssigem Paraffin, subkutan an den rechten Fussballen jeder Ratte einer aus 6 Tieren bestehenden Versuchsgruppe injiziert. 14 Tage nach der Injektion wurden die Ratten mit ähnlichem Fussballenvolumen zur Bildung von Gruppen (10 Tiere pro Gruppe) ausgewählt. Jedem Versuchstier wurde die zu testende

Verbindung (1) täglich vom 15. Tag an während insgesamt 7 Tagen oral verabreicht. Das Volumen der Fussballen der Ratten wurde bestimmt und die Antiadjuvans-Arthritis-Aktivität jeder Verbindung (1) als Verhältniswert der Inhibierung des Anschwellens der Fussballen nach der in Absatz (6a) angegebenen Formel berechnet.

Die Ergebnisse sind in Tabelle XI zusammengestellt und zeigen, dass alle getesteten aktiven Verbindungen (1) eine Antiadjuvans-Arthritis-Aktivität haben.

Tabelle XI
Antiinflammatorische Aktivität

Verbindung Nr.	*Ödem	*Granulom	*Exudation	*Arthritis
15 (2)	26,0	6,3	10,5	22,7
(10)	4,6	10,1	18,0	19,0
(8)	6,9	4,7	12,9	16,1
(4)	20,1	12,6	17,8	28,6
20 (6)	4,0	7,9	9,1	12,1
(12)	4,8	11,8	7,1	17,8
(13)	21,5	10,7	15,4	11,5

Bemerkung: * verabreichte Menge der aktiven Verbindung (1)
= 1000 mg/kg

(7) Blutlipidsenkungsaktivität

Als Versuchstiere wurden japanische männliche weisse Kaninchen etwa 3 Monate lang mit Festnahrung (CR-1) gefüttert, die 1% Cholesterin enthielt. Diejenigen Tiere, bei welchen eine Erhöhung des Lipidwertes im Blutserum bestätigt werden konnte, wurden als Modelltiere mit experimenteller Arteriosklerose verwendet.

Die aktiven Verbindungen (1) wurden als wässrige Lösungen in destilliertem Wasser jeweils in einer Dosierung von 30 bzw. 300 mg/kg oral verabreicht. Nach der Verabreichung wurden im Verlauf der Zeit Blutproben aus der Auricularvene der Tiere entnommen und die Veränderung des Gesamtcholesteringehaltes (bestimmt nach der Enzymmethode), des Gesamtphospholipidgehaltes (ebenfalls bestimmt nach der Enzymmethode) und des β -Lipoproteingehaltes (bestimmt durch Trübungsmessung) im Serum festgestellt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle XII zusammengestellt. Die Werte des Serumcholesterins (Mittelwert von 550 mg/dl), von Phospholipid (Mittelwert von 320 mg/dl) und von β -Lipoprotein (Mittelwert 2500 mg/kg) vor der Verabreichung wurden jeweils von den entsprechenden Werten nach 3 bzw. 6 Stunden nach der Verabreichung subtrahiert und in Tabelle XII ist nur die Differenz angegeben. Dementsprechend zeigt der Minuswert die Abnahme und der Pluswert die Zunahme der jeweiligen, durch die Verabreichung bedingten Werte. Aus Tabelle XII ergibt sich allgemein, dass die Verbindungen (1) im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe eine Lipidsenkungsaktivität aufweist.

Im folgenden werden Formulierungen mit aktiven Verbindungen (1) zur Herstellung von erfindungsgemässen Medikamenten beschrieben. Wenn das Medikament zur Verwendung als entzündungshemmendes Mittel bestimmt ist, kann die aktive Verbindung (1) in irgendeiner der gewünschten Wirkung bzw. den Symptomen der Krankheit entsprechenden Weise konfektioniert werden. Die aktive Verbindung (1) kann auch als solche oder in Form von Mischungen kombiniert mit beliebigen, pharmakologisch zulässigen Streckmitteln oder anderen Medikamenten verwendet werden.

Medikamente gemäss der Erfindung können oral oder parenteral verabreicht und dementsprechend in beliebiger,

Tabelle XII
Blutlipidsenkungsaktivität

Verbindung Nr.	Dosis (mg/kg)	Phospholipid (mg/dl)		β -Lipoprotein (mg/dl)		Cholesterin (mg/dl)	
		3 Std.	6 Std.	3 Std.	6 Std.	3 Std.	6 Std.
(12)	30	-40	-40	-132	-175	-98	-74
	300	-43	-59	-174	-158	-120	-135
(6)	30	-27	-40	-142	-169	-96	-77
	300	-33	-43	-200	-203	-72	-105
(8)	30	+11	-27	-192	-113	+3	-25
	300	0	-30	-380	-194	+10	-75
(2)	30	-26	-51	-213	-179	+3	-100
	300	-74	-87	-300	-202	-5	-210
(10)	30	-23	-23	-148	-197	-122	-115
	300	-25	-19	-220	-284	-180	-175
(4)	30	-19	-47	-179	-181	-50	-60
	300	-23	-64	-244	-320	-100	-125
(13)	30	-24	-32	-144	-127	-181	-163
	300	-37	-39	-201	-139	-230	-215
Vergleichsgruppe		0	-19	0	+3	+8	-4

für orale bzw. parenterale Verabreichung geeigneter Form zusammengestellt werden.

Erfindungsgemässe Medikamente können auch in Form von Einheitsdosierungen hergestellt und verabreicht werden. Das Medikament kann als Pulver, Granulat, in Tablettenform, als Dragée, verkapselt, als Zäpfchen, in Suspension, als Lösung, als emulgierbares Konzentrat, in Form von Ampullen oder Injektionslösungen und dergleichen vorliegen. Als Streckmittel bzw. Träger sind alle festen, flüssigen oder halbfesten Stoffe geeignet, z. B. Exzipienten, Füllstoffe, Bindemittel, Netzmittel, Zerlegungshilfsmittel, Tenside, Demulgentia, Dispergiermittel, Puffer, Parfums, Konservierungsmittel, Lösungshilfsmittel und Lösungsmittel, verwendet werden. Derartige Zusatzstoffe können einzeln oder in Kombination bzw. in Mischung verwendet werden.

Erfindungsgemässe Medikamente können nach allen bekannten Verfahren formuliert werden, wobei die Menge der aktiven Komponente in dem Mittel bzw. der Zubereitung im allgemeinen 0,01–100% des Gewichtes der Zubereitung, d. h. des Medikamentes, ausmachen kann.

Erfindungsgemässe Medikamente können oral oder parenteral an Menschen oder Tiere verabreicht werden, werden vorzugsweise aber oral verabreicht. Als orale Verabreichung wird hierbei auch die sublinguale Verabreichung verstanden. Als parenterale Verabreichungsformen sind hier die subkutane, die intramuskuläre und die intravenöse Injektion sowie die Tropfinjektion bzw. -infusion zu erwähnen.

Die Dosierung erfindungsgemässer Medikamente hängt vom Alter, der Persönlichkeitscharakteristik und dem Krankheitszustand sowie davon ab, ob der Patient ein Mensch oder ein Tier ist; dementsprechend können auch andere als die im folgenden genannten Dosierungsmengen angewendet werden. Allgemein kommen für humanmedizinische Zwecke orale Dosierungen von 0,1–1000 mg/kg Körpergewicht/Tag, vorzugsweise 1–500 mg/kg/Tag in Frage, während die parenterale Dosierung allgemein 0,1–200 mg/kg/Tag, vorzugsweise 0,1–100 mg/kg/Tag, beträgt, unterteilt in 1–4 Teile, wobei jeweils ein Teil auf einmal verabreicht wird. Im folgenden werden Konfektionierung und Herstellung erfindungsgemässer Medikamente anhand von Beispielen eingehender erläutert.

Beispiel 1 (Konfektionierung)

10 Gewichtsteile aktiver Komponente der Formel (1) (Natrium-o-aminobenzoat-N-L-arabinosid), 15 Gewichtsteile schweres Magnesiumoxid und 75 Gewichtsteile Lactose wurden gleichmässig vermischt und zu einem Pulver oder einem Granulat verarbeitet. Das Pulver wird zur Verabreichung in verkapselter Zubereitung in entsprechende Kapseln abgefüllt.

Beispiel 2 (Konfektionierung)

45 Gewichtsteile aktiver Verbindung gemäss Formel (1) (Natrium-o-aminobenzoat-N-D-xylosid), 15 Gewichtsteile Stärke, 16 Gewichtsteile Lactose, 21 Gewichtsteile kristalline Cellulose, 3 Gewichtsteile Polyvinylalkohol und 30 Gewichtsteile Wasser wurden gleichmässig vermischt, zerkleinert, getrocknet und zu einem Granulat verarbeitet.

Beispiel 3 (Konfektionierung)

Ein Granulat wurde wie in Beispiel 2, jedoch mit der Abänderung hergestellt, dass Natrium-o-aminobenzoat-N-D-glucosid anstelle von Natrium-o-aminobenzoat-N-D-xylosid verwendet wurde und dass die Mischung aus 96 Gewichtsteilen dieses Granulates und 4 Gewichtsteilen Calciumstearat zur Herstellung von Tabletten mit 10 mm Durchmesser verpresst wurde.

Beispiel 4 (Konfektionierung)

94 Gewichtsteile einer aktiven Verbindung gemäss der obigen Formel (1) (Natrium-o-aminobenzoat-N-L-rhamnosid), 6 Gewichtsteile Polyvinylalkohol und 30 Gewichtsteile Wasser wurden gemischt und wie in Beispiel 2 zu einem Granulat verarbeitet. 90 Gewichtsteile des so erhaltenen Granulates wurden mit 10 Gewichtsteilen kristalliner Cellulose vermischt und die Mischung zu Tabletten mit 8 mm Durchmesser verpresst. Die Tabletten wurden mit Sirup, Gelatine und gefälltem Calciumcarbonat zur Herstellung von dragierten Tabletten verarbeitet.

Beispiel 5 (Konfektionierung)

0,6 Gewichtsteile aktiver Verbindung der Formel (1) (z. B. Natrium-o-aminobenzoat-N-D-galactosid), 2,4 Gewichtsteile nichtionisches Tensid und 97 Gewichtsteile physiologische Kochsalzlösung wurden unter Erwärmen ver-

mischt und die Mischung zur Bildung einer Injektionslösung sterilisiert.

Beispiel 6

(Herstellung von o-Aminobenzoesäure-N-L-arabinosid und dem Natriumsalz hiervon)

Eine Mischung aus 2,3 g Anthranilsäure, 2,5 g L-Arabinose und 0,2 g Ammoniumchlorid wurde in 30 ml Methanol am Rückflusskühler erhitzt. Nach Beendigung der Umsetzung und nach Stehenlassen der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur scheideten sich Kristalle aus, die durch Filtrieren gewonnen und mit Wasser, Methanol und schliesslich mit Äther gewaschen wurden. Die Kristalle lagen in Form von farblosen Nadeln oder Plättchen vor. Die Ausbeute betrug 61,3%.

Das so erhaltene Anthranilsäure-N-L-arabinosid wurde langsam in einer wässrigen 1%igen Natriumhydroxidlösung gelöst, welche insgesamt die berechnete Menge an Natriumhydroxid enthält. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt. Durch Zugabe eines grossen Überschusses an Aceton schieden sich Kristalle ab, die entwässert und getrocknet wurden. Das Natriumsalz der Zielverbindung wurde in Form von farblosen Kristallen in einer Ausbeute von 100% erhalten. Die Gesamtausbeute, bezogen auf Anthranilsäure, betrug 61,3%.

Beispiel 7

(Herstellung von o-Aminobenzoesäure-N-D-xylosid und dem Natriumsalz hiervon)

Eine Mischung aus 2,3 g Anthranilsäure, 2,5 g D-Xylose und 0,2 g Ammoniumchlorid wurde unter Rückfluss in 35 ml Ethanol erhitzt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck auf das halbe Volumen eingeeengt, worauf sich nach Stehenlassen bei Raumtemperatur kristalline Nadeln abschieden. Nach Waschen mit Wasser, Methanol und schliesslich mit Äther wurden die Kristalle aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt wurde in Form von farblosen Nadeln in einer Ausbeute von 74,6% erhalten. Bei Verwendung von Ammoniumsulfat anstelle von Ammoniumchlorid in diesem Beispiel werden ganz ähnliche Ergebnisse erhalten.

Das so erhaltene Anthranilsäure-N-D-xylosid wurde langsam in wässriger 1%iger Natriumhydroxidlösung gelöst, welche das Alkali in einer berechneten Menge enthielt. Nach Filtrieren und Einengen der Lösung wurde ein grosser Überschuss an Aceton zugegeben und das Konzentrat in Form von nassen Kristallen erhalten. Nach Entwässern und Trocknen wurden farblose Kristalle in einer Ausbeute von 100%, bezogen auf das Anthranilsäure-N-D-xylosid, erhalten. Die Gesamtausbeute, berechnet auf Anthranilsäure, betrug 74,6% der Theorie.

Beispiel 8

(Herstellung von o-Aminobenzoesäure-N-D-glucosid und Natriumsalz hiervon)

Eine Mischung aus 4,6 g Anthranilsäure, 6,0 g D-Glucose und 0,5 g Ammoniumchlorid wurde in 40 ml 95%igem Ethanol am Rückflusskühler erhitzt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde die Reaktionsmischung auf etwa $\frac{1}{3}$ ihres Volumens eingeeengt und über Nacht zur Kristallisation im Kühlschrank stehengelassen. Nach Sammlung der Kristalle durch Filtrieren der Reaktionslösung und Waschen der filtrierten Kristalle mit Wasser, Methanol und schliesslich mit Äther sowie folgendem zweimaligem Umkristallisieren der gewaschenen Kristalle aus Methanol wurden farblose Kristalle in einer Ausbeute von 4,6% erhalten.

Durch Lösen der so erhaltenen Kristalle in einer wässrigen 1%igen Natriumhydroxidlösung in stöchiometrischen

Anteilen und Filtrieren der Lösung sowie Einengen des Filtrates und Zusatz eines erheblichen Überschusses an Aceton zum Kondensat trennten sich Kristalle aus der acetonischen Lösung ab. Nach Entwässern und Trocknen wurden farblose Kristalle in einer Ausbeute von 100%, bezogen auf das Anthranilsäure-N-D-glucosid, erhalten. Die Gesamtausbeute, bezogen auf die Anthranilsäure, betrug 4,6%.

Beispiel 9

(Herstellung von o-Aminobenzoesäure-N-D-galactosid und Natriumsalz hiervon)

Eine Mischung aus 2,4 g Anthranilsäure, 3,0 g D-Galactose und 0,2 g Ammoniumchlorid wurde in 30 ml 95%igem Ethanol am Rückflusskühler erhitzt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingeeengt und bei Raumtemperatur zur Abscheidung von Kristallen stehengelassen. Nach Abfiltrieren der Reaktionsmischung und Waschen der gewonnenen Kristalle mit Wasser, Methanol und Äther und folgendem Umkristallisieren aus 95%igem Ethanol wurden farblose, nadelartige Kristalle in einer Ausbeute von 16,4% erhalten.

Die so erhaltenen Kristalle von Anthranilsäure-N-D-galactosid wurden in 1%iger Natriumhydroxidlösung in stöchiometrischen Anteilen gelöst. Nach Abfiltrieren der Lösung und Einengen des Filtrates auf etwa das halbe Volumen wurde ein grosser Überschuss Aceton zugegeben. Die daraufhin abgeschiedenen Kristalle wurden entwässert und getrocknet. Es wurden farblose Kristalle in einer Ausbeute von 100%, bezogen auf das Anthranilsäure-N-D-galactosid bzw. in einer Gesamtausbeute von 16,4%, bezogen auf die Anthranilsäure, erhalten.

Beispiel 10

(Herstellung von o-Aminobenzoesäure-N-L-rhamnosid und Natriumsalz hiervon)

Eine Mischung aus 2,3 g Anthranilsäure, 2,8 g L-Rhamnose und 0,2 g Ammoniumchlorid wurde in 25 ml Methanol am Rückflusskühler erhitzt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde die Reaktionsmischung zur Abscheidung von Kristallen bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Abfiltrieren der Reaktionsmischung und Waschen der gesamten Kristalle mit Wasser, Methanol und folgendem Umkristallisieren der gewaschenen Kristalle aus 50%igem Methanol wurden farblose nadelartige Kristalle in einer Ausbeute von 9,8% erhalten.

Das so erhaltene Anthranilsäure-N-L-rhamnosid wurde langsam in 1%iger Natriumhydroxidlösung in stöchiometrischen Anteilen gelöst. Nach Abfiltrieren der Lösung und Einengen des Filtrates auf das halbe Volumen wurde ein grosser Überschuss an Aceton zugegeben, was zur Kristallisation führte. Nach Entwässern und Trocknen der Kristalle wurde eine farblose Kristallmasse in einer Ausbeute von 100%, bezogen auf das Anthranilsäure-N-L-rhamnosid bzw. in einer Gesamtausbeute, bezogen auf Anthranilsäure, von 9,8% erhalten.

Beispiel 11

(Herstellung von Methyl-o-aminobenzozat-N-D-mannosid)

Eine Mischung aus 1 g Methylanthranilat und 1 g D-Mannose wurde in 10 ml Ethanol in Gegenwart von 0,1 g Ammoniumchlorid etwa 1 Stunde zur Kondensation erhitzt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde die Reaktionsmischung zur Abscheidung von Kristallen bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Produkt wurde aus 95%igem Ethanol umkristallisiert und ergab farblose Kristalle in einer Ausbeute von 60%.

Beispiel 12

(Herstellung von o-Aminobenzoesäure-N-D-mannosid und Natriumsalze hiervon)

Eine Mischung aus 2 g Anthranilsäure und 3 g D-Mannose wurde in 10 ml Ethanol in Gegenwart von 0,2 g Ammoniumchlorid am Rückflusskühler im Wasserbad bei 95–96 °C erhitzt. Nach einiger Zeit schieden sich dicke Kristalle ab. Nach Sammeln der Kristalle durch Filtrieren und nach gründlichem Waschen der Kristalle mit Wasser und Methanol wurde das Material aus Methanol umkristallisiert und ergab ein kristallines nadelförmiges Produkt. Die Ausbeute betrug 53,0%, bezogen auf die Anthranilsäure.

Das so erhaltene Anthranilsäure-N-D-mannosid wurde langsam in 1%iger Natriumhydroxidlösung in stöchiometrischen Anteilen gelöst. Gegebenenfalls vorhandene ungelöste Stoffe wurden abfiltriert und die Lösung bzw. das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt; dann wurde Ethanol in grossem Überschuss zugegeben. Darauf schieden sich Kristalle ab, die durch Filtrieren gesammelt und danach entwässert und getrocknet wurden. Das Produkt wurde in Form von farblosen Kristallen in einer Ausbeute von 100%, bezogen auf das Anthranilsäure-N-D-mannosid bzw. in einer Gesamtausbeute von 53,0%, bezogen auf die Anthranilsäure, erhalten.

Fig. 1

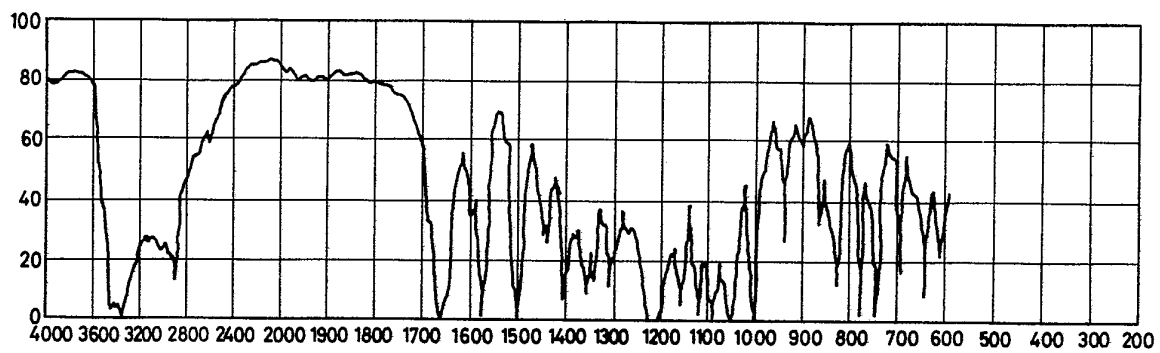


Fig. 2

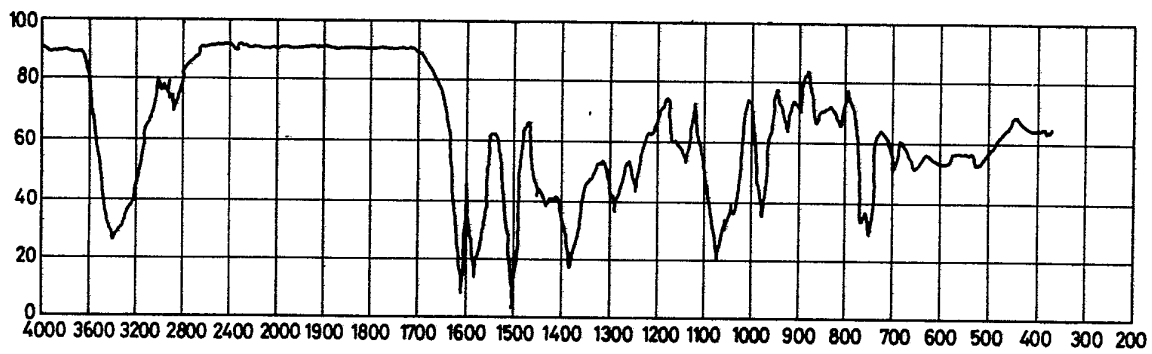


Fig. 3

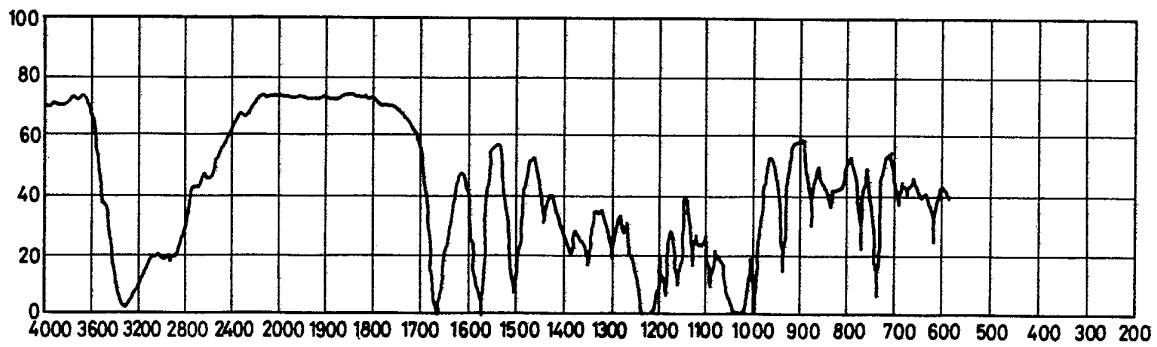


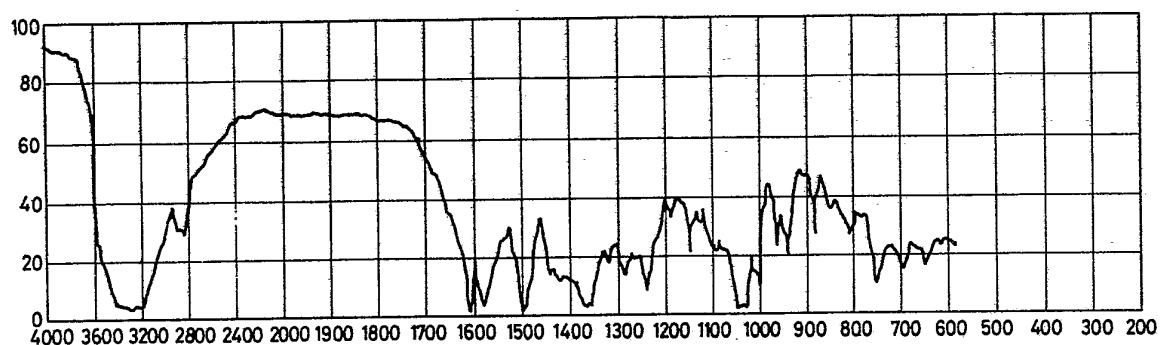
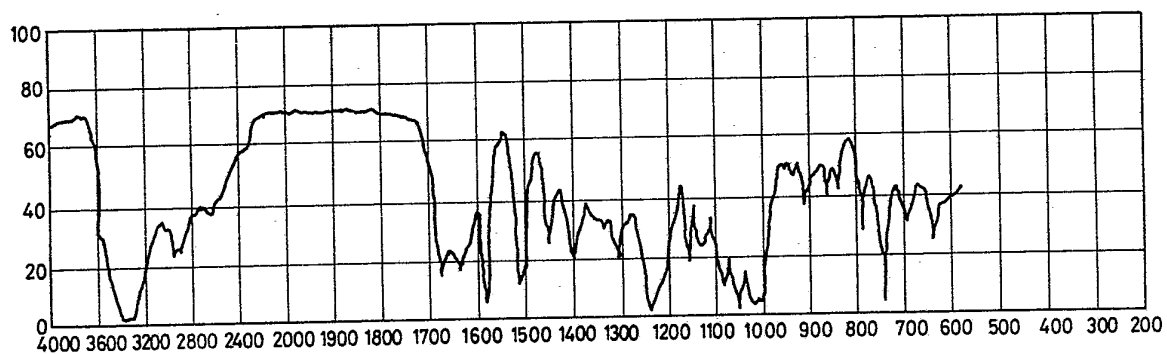
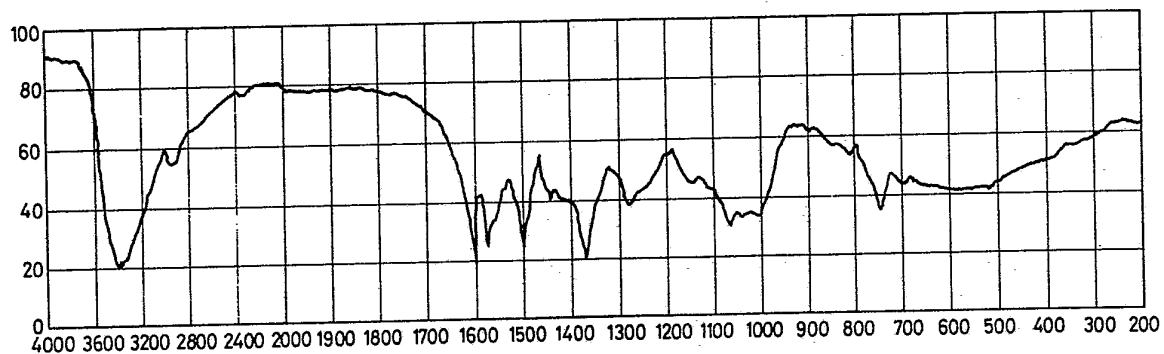
Fig. 4**Fig. 5****Fig. 6**

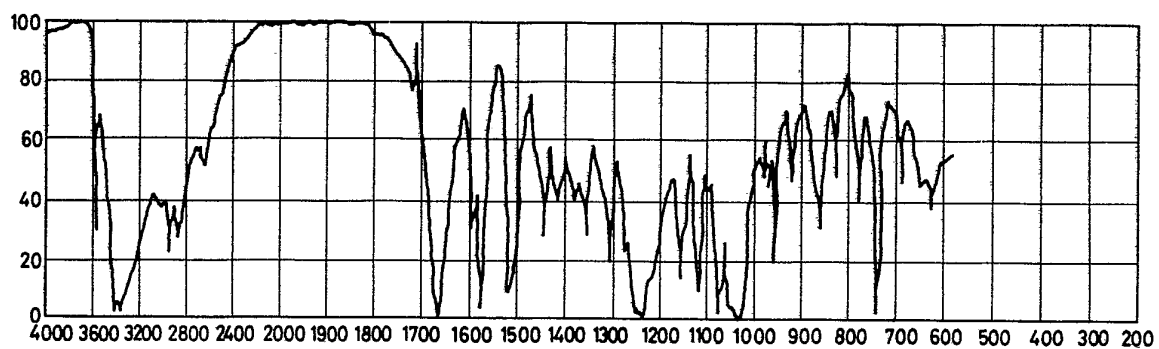
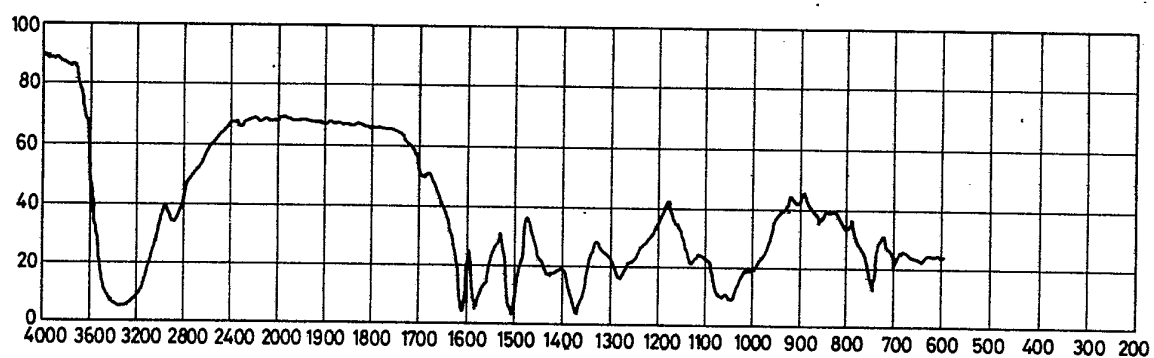
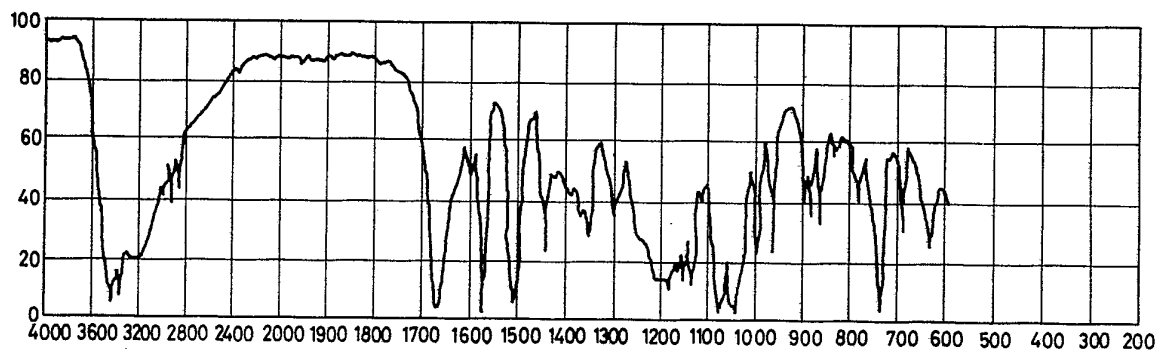
Fig. 7**Fig. 8****Fig. 9**

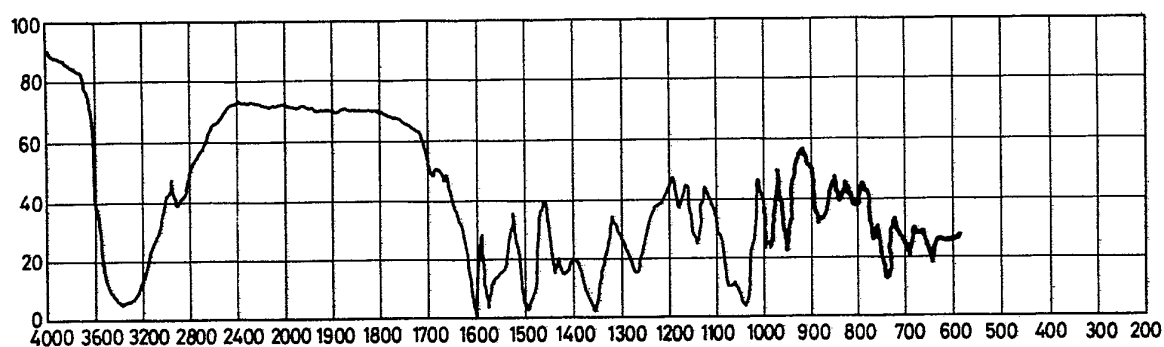
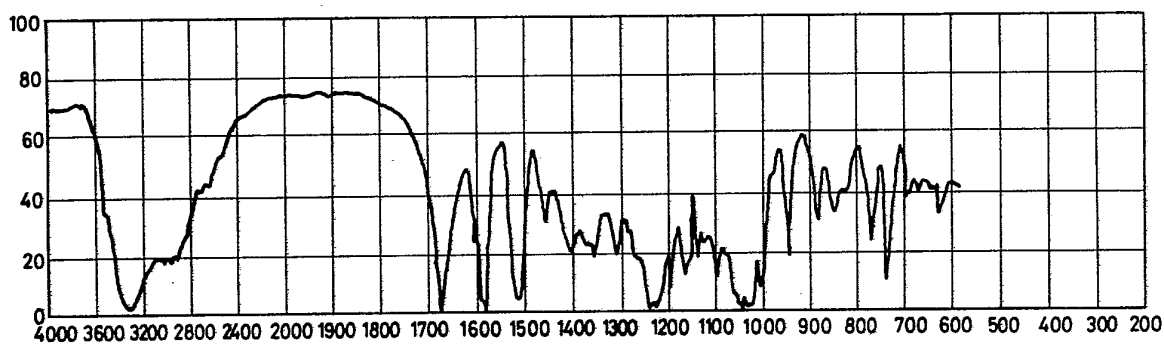
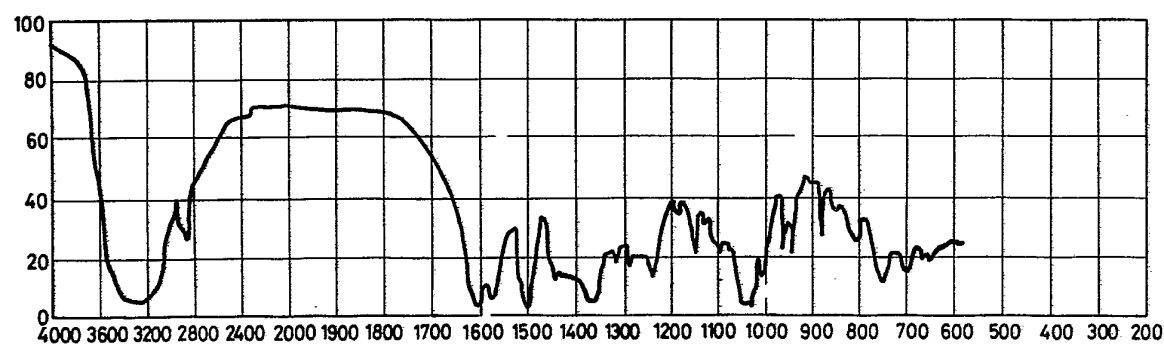
Fig. 10**Fig. 11****Fig. 12**

Fig. 13

