

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr.121048

Int. Cl. C 07 c 101/44 Kl. 12q-6/02

Patentsøknad nr. 170.025 Inngitt 6.X 1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 11.I 1971

Prioritet begjært fra: 7.X-66 Sveits,
nr. 14518/66

J.R. Geigy A.G.,
Schwarzwaldallee 215, CH-4000 Basel 21, Sveits.

Oppfinnere: Konrad Fitzi, Baslerstrasse 364,
Neuallschwil og Rudolf Pfister,
Neubadstrasse 128, Basel, Sveits.

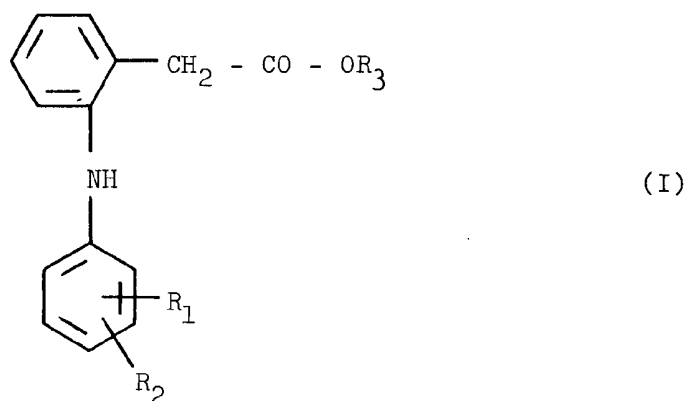
Fullmektig: Dr. ing. K. O. Berg.

Fremgangsmåte for fremstilling av hittil ukjente, substituerte
fenyleddiksyreestere med terapeutisk virkning.

Nærværende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for frem-
stilling av hittil ukjente, substituerte fenyleddiksyreestere
med den generelle formel (I),

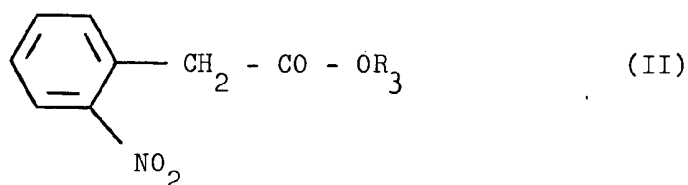
121048

2



hvor R_1 betyr en metyl-, etyl- eller trifluormetylgruppe,
 R_2 betyr hydrogen, en metyl- eller etylgruppe eller et kloratom,
 og R_3 betyr en alkylgruppe med 1-6 karbonatomer.

Frengangsmåten består i at man omsetter en o-nitro-fenyleddik-
 syreester med den generelle formel (II)



hvor R_3 har den under formel (I) angitte betydning,
 med minst den dobbelte molare mengde av et arylmagnesiumhalo-
 genid med den generelle formel (III),



hvor R_1 og R_2 har de under formel (I) angitte betydninger, og

Hal betyr et brom- eller jodatom,

i en eter eller et eterlignende oppløsningsmiddel eller en oppløsningsmiddelblanding som inneholder et slikt, og frisetter fra det umiddelbare reaksjonsprodukt forbindelsen med den generelle formel (I). Det foran angitte molforhold for reaksjonskomponentene er så å forstå at for aryleringen og reduksjonen av et mol av nitroforbindelsen med den generelle formel (II) ville teoretisk fire mol arylmagnesiumhalogenid med den generelle formel (III) være nødvendig. De praktisk anvendte mengdeforhold kan dog variere innenfor vide grenser for å oppnå en høyest mulig omsetning av det til enhver tid vanskeligere tilgjengelige utgangsstoff og/eller oppnå en god adskillelse av det ønskede sluttprodukt fra biproduktene og utgangsstoffene. Omsetningen ifølge oppfinnelsen gjennomføres fortrinnsvis ved temperaturer mellom -70° og værelsestemperatur. F.eks. lar man oppløsningen av det substituerte fenylmagnesiumhalogenid med den generelle formel (III) i dietyleter eller et annet eterlignende oppløsningsmiddel litt etter litt dryppe til eller strømme til forbindelsen med den generelle formel (II), som er oppløst i det samme eller et annet eterlignende oppløsningsmiddel, eller også i et annet, overfor Grignard-forbindelsene inert organisk oppløsningsmiddel, som f.eks. benzen eller toluen. Etter avsluttet omsetning spaltes reaksjonsblandingen under milde betingelser, f.eks. ved hjelp av mettet ammoniumkloridoppløsning. De frittatte forbindelser med den generelle formel (I) renses f.eks. ved kromatografi og/eller høyvakuumdestillasjon henh. fraksjonert krystallisasjon alt etter deres fysikalske egenskaper.

Som det videre ble funnet, har de nye estere med den generelle formel (I) verdifulle terapeutiske egenskaper, spesielt antiflogistisk (anti-inflammatorisk), analgetisk og antipyretisk virkning med gunstig terapeutisk indeks. De kan anvendes oralt eller rektalt for behandling av revmatiske, arthritiske og andre inflammatoriske sykdommer. Den antiflogistiske virkning lar seg påvise i dyreforsøk f.eks. ved UV-Erythem hos marsvin og ved Bolus alba-ødem hos rotter.

121048

Forbindelsene 1) [o-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)-fenyl]-
eddiksyremetylester og 2) [o-(2,3-xylydino)-fenyl]-eddiksyre-
metylester er sammenlignet med 3) [p-(2,6-diklor-anilino)-
fenyl]-eddiksyre (ifølge fransk, medisinsk patentskrift nr.
4.244 M)

Prøvemethoden og resultatene fremgår av det følgende:

Bolus alba-ødem hos rotter

(Wilhelmi, G., Japanese J. Pharmacol. 15, (1965) 187-198)

Som forsøksdyr ble anvendt hvite hanrotter med vekt 110-130 g, 6 dyr pr. dose. Forsökssubstansen administreres oralt som suspensjon med tragant. En time senere utløses ved subkutan injeksjon av 0,1 ml av en 10% suspensjon av Bolus alba et ødem i fotsålen på høyre bakpote. 5 timer senere drepes rottene og bakpotene amputeres. Hevelsen måles ved bestemmelse av differansen mellom vekten av den venstre, normale pote og den høyre svullede pote. Den midlere vekt av svellingen for med forsökssubstansen behandlede rotter sammenlignes med den for ubehandlede rotter. Den med prøvesubstans oppnådde midlere svellingsreduksjon uttrykkes i %.

TABELL 1

Forbindelse nr.	Forsøksdyr		Dose p.o. mg/kg	Svellingsforandring i %
	Art	Antall		
1	Rotte	6	400	- 45
			100	- 28
2	Rotte	6	200	- 39
			100	- 31
3	Rotte	6	200	- 13
			100	+ 2

Resultatene som er gjengitt i foranstående tabell I viser den overlegne anti-inflammatoriske virkning for de undersøkte forbindelser som fremstilles ifølge oppfinnelsen i sammenligning med en fra det franske, medisinske patent nr. 4.244 M kjent forbindelse.

Det etterfølgende eksempel redegjør nærmere for gjennomføringen av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen. Temperaturene er angitt i Celsiusgrader.

EKSEMPEL

En Grignardoppløsning av 56,0 g m-brom- α,α,α -trifluortoluen, 6,5 g magnesiumspon og 100 ml absolutt eter dryppes i løpet av 2,5 timer ved -70° til en oppløsning av 13,5 g o-nitro-fenyl-eddiksyre-metylester i 100 ml toluen. Reaksjonsblandingen røres ved -70° i 2 timer og tilsettes så ved -60° til -70° i løpet av 1,5 timer 60 ml konsentrert ammoniumkloridoppløsning.

Etter at temperaturen i reaksjonsmassen har steget til $10-20^{\circ}$, nedsjes den krystallinske andel fra og vaskes med vann og deretter med eter. De forente filtrater ekstraheres med eter og eteroppløsningen vaskes så med 2-n saltsyre, 2-n natriumkarbonatoppløsning og mettet natriumkloridoppløsning. Etter avdampning av oppløsningsmidlet blir en brun olje tilbake, som kromatograferes på den 50-dobbelte mengde **silikagel**. Med petroleterbenzen 9:1 elueres [o-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)-fenyl]-eddiksyremetylester som gullig olje og renses ved destillasjon i høyvakuum, kp. $120^{\circ}/0,01$ Torr. (Utbyttet 2,29 g, 10,5% av teorien).

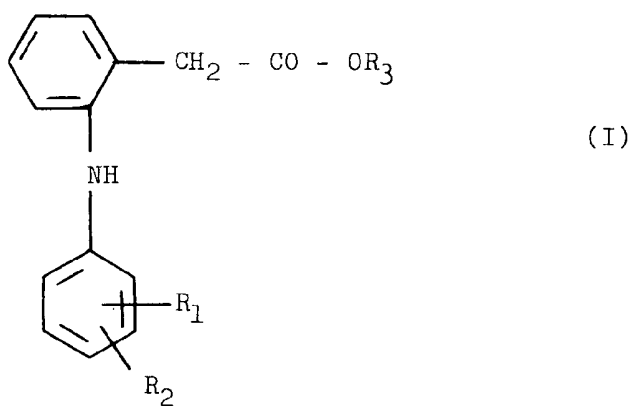
På analog måte til dette eksempel oppnås:

[o-(2,3-xylylidino)-fenyl]-eddiksyre-metylester, smp. $52-54^{\circ}$;
[o-(3-trifluormetyl-6-kloranilino)-fenyl]-eddiksyre-metylester, smp. $45-47^{\circ}$;
[o-(3-trifluormetyl-6-kloranilino)-fenyl]-eddiksyre-etylester, kp. $115-120^{\circ}/0,01$.

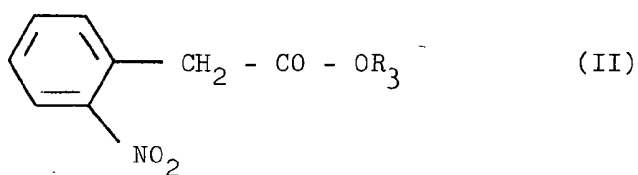
121048

P a t e n t k r a v

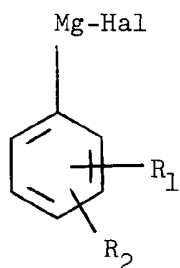
Frengangsmåte for fremstilling av hittil ukjente, substituerte fenyleddiksyreestere med terapeutisk virkning og med den generelle formel (I),



hvor R_1 betyr en metyl-, etyl- eller trifluormetylgruppe, R_2 betyr hydrogen, en metyl- eller etylgruppe eller et kloratom, og R_3 betyr en alkylgruppe med 1-6 karbonatomer, k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n o m s e t t e r e n o - n i t r o - f e n y l e d d i k s y r e e s t e r m e d d e n g e n e r e l l e f o r m e l (I I),



hvor R_3 har den under formel (I) angitte betydning, med minst den dobbelte molare mengde av et arylmagnesiumhalogenid med den generelle formel (III),



(III)

hvor R_1 og R_2 har de under formel (I) angitte betydninger, og Hal betyr et brom- eller jodatom,

i en eter eller et eterlignende oppløsningsmiddel eller en oppløsningsmiddelblanding som inneholder et slikt, og frisetter fra det umiddelbare reaksjonsprodukt forbindelsen med den generelle formel (I).

Anførte publikasjoner:

Fransk patent nr. 4244 M, 1.487.352