

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 813543 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **813543**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **10.11.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.11.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.05.1982**

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

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

12.11.1980 GB 8036223 05.10.1981 GB 8130001

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F Hoffmann-La Roche & Co, Basel Switzerland, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Shinma, Nobuo, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Fujiu, Morio, Japan, JAPANI, (JP)

3 • Umeda, Isao, Yokohama-shi, Kanagawa-ken, Japan, JAPANI, (JP)

4 • Ohtsuka, Tatsuo, Japan, JAPANI, (JP)

5 • Ishitsuka, Hideo, Japan, JAPANI, (JP)

6 • Suhara, Yasuji, Kanagawa-ken, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

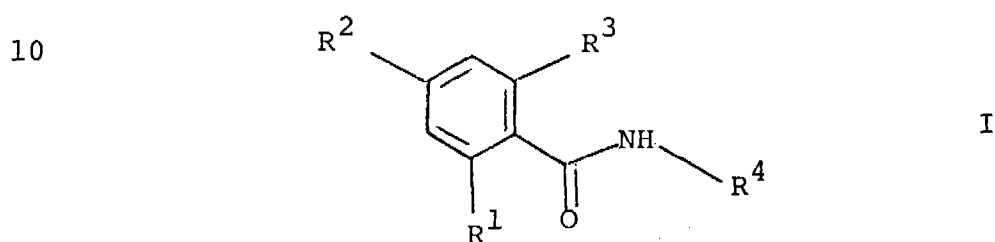
Tetra-substituoidut bentseenijohdannaiset.

Tetra- substituerade bensenderivat.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten bentsamidijohdannaisten valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää uusien bentsamidijohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi. Kyseessä olevilla yhdisteillä on viruksen-

Uusien bentsamidijohdannaisten kaava on



15 jossa R^1 on hydroksi, fosfono-oksi, glykoosioksi, asyloituu glykosyylioksi, asyylioksi tai alempi-alkoksykarbonyylioksi, R^2 on alempi alkoksi, alempi-alkenylylioksi tai alempi-alkyyli-

20 tatio, R^3 on alempi alkoksi, R^4 on alempi-alkyyli-, p-alempi-alkoksibentsoyyli tai substituoitu tai substituoimaton fenyyli-, bentsyyli-, pyridyylimetyyli-, furfuryyli-, tetrahydrofurfuryyli-, tenyyli-, tetrahydrotenyyli-, pyrrolyylimetyyli-, pyrrolinyylimetyyli- tai pyrrolidinyylimetyyliryhmä.

25 FI-kuulutusjulkaisusta 70699 tunnetaan yhdisteitä, jotka rakenteeltaan muistuttavat nyt kuvattuja yhdisteitä. Mainituissa tunnetuissa yhdisteissä on kuitenkin tyydyttymätön sivuketju, kun taas nyt kuvatuissa yhdisteissä sivuketju on tyydyttynyt. On yllättäen havaittu, että kaavan I mukaiset yhdisteet ovat viruksenvastaiselta vaikutukseltaan huomattavasti tehokkaampia kuin mainitut tunnetut yhdisteet.

30 Edullisia glykosyylioksyryhmiä ja asyloituja glykosyylioksyryhmiä kaavassa I ovat esim. β -D-glukopyranosyylioksi ja tetra-O-asetyyli- β -D-glukopyranosyylioksi.

35 Asyylioksyryhmät on edullisesti johdettu alifaattisista hapoista, joissa on 2-18 C-atomia, tai aromaattisista hapoista. Edullisia asyylioksyryhmiä ovat asetoksi, propionyylioksi, butyryylioksi, isobutyryylioksi, pivalo-

yylioksi, stearoyylioksi ja bentsooyylioksi. Alemmat alkoksikarbonyyliryhmät sisältävät edullisesti enintään 7 C-atomia. Edullinen alkoksikarbonyylioksiyryhmä on etoksikarbonyylioksi. Alemmat alkoksiryhmät sisältävät edullisesti

5 1-6 C-atomia, erityisesti 1-4 C-atomia, kuten metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi ja butoksi. Alemmat alkyyliryhmät sisältävät edullisesti 1-6 C-atomia, erityisesti 1-4 C-atomia, kuten metyyli-
10 ten metyyli, etyyli, propyyli ja butyyli. Alemmat alkenyylioksiyryhmät sisältävät edullisesti 2-7 C-atomia, erityisesti 2-4 C-atomia kuten allyylioksi ja 3-metyyli-2-propenylioksi. Edullisia substituoituja fenyyli-, bentsyyli- ja pyridyylimetyyli-
15 p-metoksifenyyli; bentsyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla kuten hydroksilla, halogeeneilla, alemmalla alkyylillä, alemmalla alkoksilla, alemmalla alkyylitiolla, aminolla, dialkyyliaminolla, allyylioksilla, bentsyylioksilla ja alkyleenidioksilla, erityisesti
20 p-hydroksibentsyyli, m-hydroksi-p-metoksibentsyyli, p-klooribentsyyli, p-metyylibentsyyli, p-metoksibentsyyli, m-metoksibentsyyli, m,p-dimetoksibentsyyli, p-butoksibentsyyli, p-(metyyli-
25 m,p-(metyleenidioksi)bentsyyli. Esimerkki pyridyylimetyyli-ryhmästä on 4-pyridyylimetyyli. Edullisia substituoituja furfuryyli-, tenyyli- ja pyrrolyylimetyyli-ryhmiä ja niiden tyydytettyjä johdannaisia ovat furfuryyli, 5-metyyli-
30 hydro-2-tenyyli ja 2-pyrrolyylimetyyli.

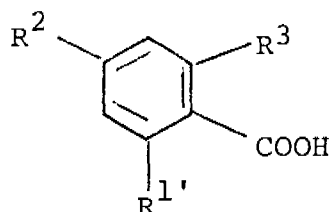
Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa R^2 on alempi-alkoksi tai alempi-alkyyli-
1¹, R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin edellä.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat myös sellaiset, joissa R^1 on hydroksi, alempi-alkanoyylioksi, bentsooyylioksi, fosfono-
35 laiset, joissa R^1 on hydroksi, alempi-alkanoyylioksi, bentsooyylioksi, fosfono-
1¹ on hydroksi, alempi-alkanoyylioksi, bentsooyylioksi, fosfono-
2² on alempi-alkoksi tai alempi-alkenylioksi, R^3 on alempi-

alkoksi ja R^4 on substituoitu fenyyli. Erityisen mielenkiintoisia yhdisteitä ovat 4-etoksi-2-hydroksi-6-metoksi-N-[(p-anisyyliamino)karbonyyli]-5-etoksi-3-metoksifenyyli-divetyfosfaatti ja sen dinatriumsuola.

5 Uusia kaavan I mukaisia bentsamidijohdannaisia ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa siten, että

10 a) kaavan II mukaisen karboksyylihapon reaktiokykyinen johdannainen,



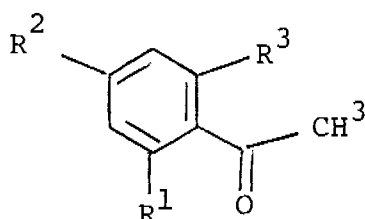
II

15 jossa kaavassa R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja $R^{1'}$ on suojattu hydroksiryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



20 jossa R^4 tarkoittaa samaa kuin edellä, minkä jälkeen suojaryhmä poistetaan hydroksiryhmästä, tai

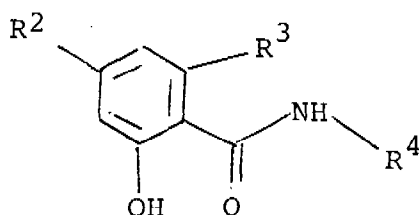
b) asetofenoni, jonka kaava on



IV

25 jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan jodin kanssa tertiäärisessä amiinissa ja saatu suola saatetaan reagoimaan edellä esitetyn kaavan III mukaisen amiinin kanssa, tai

30 c) fenoli, jonka kaava on



V

35

jossa R^2 , R^3 ja R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan asylointiaineen kanssa emäksen läsnäollessa, tai

5 d) edelläesitetyn kaavan V mukainen fenoli saatetaan reagoimaan fosforioksidikloridin tai dibentsyylifosforikloridiatin kanssa emäksen läsnäollessa liuottimessa ja reaktiotuote hydrolysoidaan tai hydrogenolysoidaan ja haluttaessa saatu yhdiste muutetaan suolaksi, tai

10 e) edelläesitetyn kaavan V mukainen fenoli saatetaan reagoimaan glykosyylihalogenidin tai asyloidun glykosyylihalogenidin kanssa katalysaattorin läsnäollessa liuottimessa, minkä jälkeen haluttaessa syntyneet asyyliryhmät poistetaan.

15 Menetelmävaihtoehtona b) mukainen reaktio voidaan suorittaa käsittelemällä kaavan II mukaisen karboksyylihappon reaktiokykyistä johdannaista kaavan III mukaisella amiinilla, ja sen jälkeen poistamalla hydroksiryhmästä suojaryhmä. Edullisia reaktiokykyisiä johdannaisia ovat esim. asyylihalogenidit, kuten asyylidikloridit tai -bromidit ja
20 aktivoituneet esterit, kuten N-hydroksisukkinimidiesteri tai p-nitrofenyyliesteri. Suojaryhmän poistaminen suojatusta hydroksiryhmästä voidaan suorittaa sinänsä tunnettuja menetelmiä käyttäen.

25 Menetelmävaihtoehto b) voidaan suorittaa antamalla kaavan IV mukaisen asetofenonin reagoida jodin kanssa tertiäärisessä amiinissa kuten pyridiinissä tai lutidiinissä korotetussa lämpötilassa, minkä jälkeen saadun suolan annetaan reagoida kaavan III mukaisen amiinin kanssa.

30 Menetelmävaihtoehtona c) mukainen fenolihydroksiryhmän asylointi voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla käsittelemällä asylointiaineella kuten asetanhydridillä, etoksikarbonyylikloridilla, steariinihappoanhydridillä tai bentsoyylikloridilla emäksen kuten natriumasetaatin, pyridiinin, trietyyliamiinin tai 4-(dimetyyliamino)pyridiinin
35 läsnäollessa.

Kaavan V mukaisessa fenolissa olevan hydroksiryhmän fosforilointi menetelmävaihtoehtona d) mukaisesti voidaan

suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla käsittelemällä fosforioksikloridilla tai dibentsyylifosforokloridaatilla emäksen, kuten trietyyliamiinin tai N,N-di-isopropyyliamiinin läsnäollessa, liuottimessa, kuten bentseenissä, toluenissä tai trietyyliamiinissa. Jos käytetään fosforioksikloridia, hydrolysoidaan saatu yhdiste. Jos käytetään dibentsyylifosforokloridaattia, niin saatu yhdiste hydrolysoidaan. Näin saatu kaavan V mukaisen yhdisteen fosfaatti voidaan muuttaa sinänsä tunnetulla tavalla suolaksi.

10 Kaavan V mukaisen fenolin hydroksiryhmän glykosylointi menetelmävaihtoehtona e) mukaisesti voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla käsittelemällä glykosyylihalogenidilla, jossa hydroksiryhmät ovat suojatut, esimerkiksi suojaryhmillä, kuten asetyyllillä tai bentsyyllillä. Edullisia glykosyyli-ryhmiä ovat glykosyyli, mannosyyli ja glukosiaminyyli.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on viruksenvastainen vaikutus ja ne estävät erityisesti ihmisissä esiintyvien rino-virusten lisääntymisen soluviljelmissä konsentraation ollessa 0,001-2,7 µg/ml.

Kaavan I mukaiset yhdisteet tehoavat erityisen hyvin Picornaryhmän tiettyihin viruksiin. Seuraavilla yhdisteillä on erittäin voimakas viruksenvastainen aktiviteetti:

25 4-etoksi-2-hydroksi-6-metoksi-N-(p-metoksibentsyyli)-bentsamidi,

2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-[p-(metyyllitio)bentsyyli]-bentsamidi,

2-[p-(allyylioksi)bentsyyliamino]karbonyyli-3,5-dimetoksifenyyli-bentsoaatti,

30 2-[p-(anisyylimino)karbonyyli]-6-etoksi-3-metoksifenyyli-divety-fosfaatti,

dinatrium-2-[p-(anisyylimino)karbonyyli]-5-etoksi-3-metoksifenyyli-fosfaatti,

2-hydroksi-6-metoksi-4-propoksi-N-(p-metoksibentsyyli)-bentsamidi,

35 4-(allyylioksi)-2-hydroksi-6-metoksi-N-(p-metoksibentsyyli)-bentsamidi,

2-hydroksi-6-metoksi-4-(3-metyyli-2-butenyylioksi)-N-(p-metoksibentsyyli)bentsamidi ja
dinatrium-2-[(p-anisyyliamino)karbonyyli]-3-metoksi-5-propoksifenyylifosfaatti.

5 Viruksenvastainen aktiviteetti

Suspensioon, joka sisälsi HeLa-soluja (6×10^4) sekoitettiin rinovirus HGP:tä (3×10^3 täpliä muodostavia yksiköitä, PFU), ja levitettiin mikrotestilevyille, jotka sisälsivät testattavia yhdisteitä kohoavina laimennoksina. Soluja viljeltiin sitten Eagle'n minimiravintoliuoksessa, joka sisälsi 2 % naudanseerumia, 1 % tryptoosifosfaattiliöntä, 100 µg/ml streptomysiiniä ja 20 yksikköä/ml G penisilliiniä. Virusten aiheuttamaa sytopatogeenista vaikutusta (C.P.E.) (zytopathogenische Effekt) ja sytotoksisuutta tarkkailtiin mikroskooppisesti sen jälkeen kun oli viljelty 2 päivän ajan 33°C:ssa. Testiyhdisteiden virusvastainen aktiviteetti (IC_{50}) on se konsentraatio, jota käytettäessä C.P.E. oli estynyt 50 %:sesti kontrolliviljelmään verrattuna. Sytotoksisuus on ilmoitettu minimikonsentraationa, jota käytettäessä havaittiin toksiset oireet (sytotoksinen annos).

25 Tulokset on ilmoitettu taulukossa 1 ja ne osoittavat, että kaavan I mukaiset yhdisteet kehittävät anti-rino-virus-aktiviteetin konsentraatioissa, jotka olivat 10-10 000 kertaa alhaisempia kuin mitä sytotoksiset annokset olivat.

30 Edelleen on taulukossa 2 ilmoitettu 4-etoksi-2-hydroksi-6-metoksi-N-(p-metoksibentsyyli)bentsamidin (yhdiste A) viruksenvastaiset spektrit rino-virusten eri serotyyppejä vastaan.

Taulukko I

Yhdiste	IC ₅₀ (µg/ml)	Sytotoksisuus (solunmyrkyllisyys) (µg/ml)
2-hydroksi-4,6-dimetoksi- N-(p-metoksibentsyyli)- bentsamidi	0,002	8
4-etoksi-2-hydroksi-6- metoksi-N-(p-metoksi- bentsyyli)bentsamidi	0,002	>10
2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N- (4-metoksifenyyli)bentsamidi	0,03-0,1	>10
N-bentsyyli-2-hydroksi-4,6- dimetoksibentsamidi	0,03-0,1	>8
2-hydroksi-4,6-dimetoksi- N-(m,p-(metyleenidioksi)- bentsyyli)bentsamidi	0,003-0,01	>8
2-hydroksi-4,6-dimetoksi- N-(m-metoksibentsyyli)- bentsamidi	0,002	>8
2-hydroksi-4,6-dimetoksi- N-(p-metyylibentsyyli)- bentsamidi	0,01-0,03	8
N-(p-klooribentsyyli)-2- hydroksi-4,6-dimetoksi- bentsamidi	0,01-0,03	>2,4
N-furfuryyli-2-hydroksi-4,6- dimetoksibentsamidi	0,03-0,1	>8
2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N- metyylibentsamidi	0,9	>8
2-hydroksi-N-(m-hydroksi-p- metoksibentsyyli)-4,6- dimetoksibentsamidi	0,1-0,3	2,7
N-(m,p-dimetoksibentsyyli)-2- hydroksi-4,6-dimetoksi- bentsamidi	0,3	8

Taulukko 1 (jatkoa)

Yhdiste	IC ₅₀ (μ g/ml)	Sytotoksisuus (μ g/ml)
2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N- [4-pyridyyli]metyyli7- bentsamidi	0,9	8
N-(p-butoksibentsyyli)-2- hydroksi-4,6-dimetoksi- bentsamidi	0,3	8
2-hydroksi-N-(p-hydroksi- bentsyyli)-4,6-dimetoksi- bentsamidi	0,3	>8
N-[p-dimetyyliamino]-bent- syyli7-2-hydroksi-4,6-di- metoksibentsamidi	0,01	>8
2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N- [p-(metyylitio)bentsyyli7- bentsamidi	0,002	>8
N-[p-(bentsyylioksi)bentsyyli7- 2-hydroksi-4,6-dimetoksi- bentsamidi	0,3-0,9	>8
2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N- (2-tenyyli)bentsamidi	0,03	8
N-[p-(allyylioksi)bentsyyli7- 2-hydroksi-4,6-dimetoksi- bentsamidi	0,01	8
2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N- (tetrahydro-2-tenyyli)- bentsamidi	0,004-0,01	8
2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N- [2-pyrrolyyli]metyyli7- bentsamidi	2,7	>8
2-[p-anisyylimino]- karbonyyli7-5-etoksi-3- metoksifenyyli-asetatti	0,3	>8
2-[[p-(allyylioksi)bentsyyli7- amino]karbonyyli7-3,5- dimetoksifenyyli-bentsoaatti	0,002	2,7
2-[[p-(allyylioksi)bentsyyli7- amino]karbonyyli7-3,5- dimetoksifenyyli-okta- dekanoaatti	0,3	>8
2-[p-anisyylimino]karbonyyli7- 3,5-dimetoksifenyyli-etyyli- karbonaatti	0,1	>8
4-etoksi-2-hydroksi-6-metoksi- N-(p-metoksibentsyyli)tio- bentsamidi	0,01	>8

Taulukko I (jatkoa)

Yhdiste	IC ₅₀ (ug/ml)	Sytotoksisuus (ug/ml)
2-[(p-anisyylimino)karbonyyli]- 3,5-dimetoksifenyyli-bentso- aatti	0,03	>8
2-[(p-anisyylimino)karbonyyli]- 3,5-dimetoksifenyyli- oktadekanoaatti	0,3-0,9	>8
2-[(p-anisyylimino)karbo- nyyli]-3,5-dimetoksifenyyli- tetra-O-asetyyli-β-D-gluko- pyranosidi	2,7	>10
2-[(p-anisyylimino)karbonyyli]- 3,5-dimetoksifenyyli-β-D- glukopyranosidi	2,7	>10
2-[(p-anisyylimino)karbonyyli]- 3,5-dimetoksifenyyli- divetyfosfaatti	0,006-0,01	>8
2-[(p-anisyylimino)karbonyyli]- 5-etoksi-3-metoksifenyyli- divetyfosfaatti	0,01-0,03	>8
dinatrium-2-[(p-anisyylimino)- karbonyyli]-5-etoksi-3- metoksifenyyli-fosfaatti	0,01-0,03	>8
2-hydroksi-6-metoksi-4- propoksi-N-(p-metoksi- bentsyyli)bentsamidi	0,001-0,003	>20
4-(allyylioksi)-2-hydroksi-6- metoksi-N-(p-metoksi- bentsyyli)bentsamidi	0,002	>8
2-hydroksi-6-metoksi-4- (3-metyyli-2-butenyyliseksi)- N-(p-metoksibentsyyli)- bentsamidi	0,001-0,002	>8
dinatrium-2-[(p-anisyylimino)- karbonyyli]-3-metoksi-5- propoksifenyyli-fosfaatti	0,01-0,02	>200

Taulukko 2

	Viruskanta	IC ₅₀ (µg/ml)
		Yhdiste A
5	Rino-virus 1A	0,009-0,027
	1B	0,002-0,009
	2	0,001
	9	0,003
10	14	0,009-0,027
	16	0,003
	21	>0,001
	23	-
	24	-
15	25	-
	30	0,001-0,003
	31	0,081-0,24
	32	0,003-0,009
	36	0,009-0,027
20	39	0,003
	44	0,003
	46	-
	47	0,003
	50	0,01
25	55	0,009

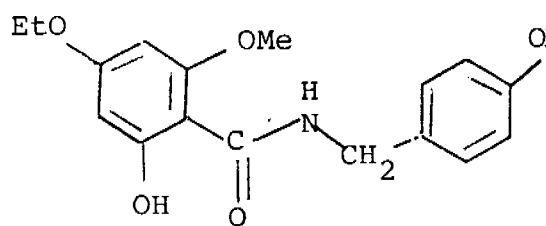
Sytotoksinen annos, joka estää HeLa-solukasvun on 40 µg/ml yhdisteelle A.

Seuraavissa taulukoissa 3 ja 4 on kaavan I mukaisten yhdisteiden farmakologisia ominaisuuksia verrattu FI-kuulutusjulkaisusta 70699 tunnettujen yhdisteiden vastaaviin.

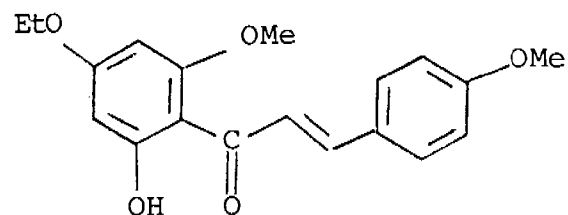
Taulukko 3

Rinovirus serotyyppi	IC ₅₀ (µg/ml)	
	Yhdiste A	Yhdiste B
1B	0,003-0,009	0,3
2*	0,001	0,002-0,006
9	0,003	0,05
10	0,006	0,03
11	0,004	0,03
12	0,03	0,1
13	0,02	0,08
16	0,003	0,02
19	0,01	0,1
21	<0,001	0,003
22	0,01	0,03
24	0,004	0,04
25	0,03	0,2
31	0,081-0,24	0,8
33	0,03	0,006
39	0,003	0,02
47	0,003	0,2
55	0,009	0,05

* Identtinen rinovirus HGP:n kanssa



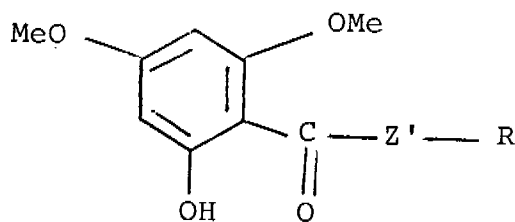
Yhdiste A
(kaava I)



Yhdiste B
(FI 70699)

Taulukko 4

Viruksenvastainen vaikutus rinovirus HGP:n suhteen



R	Kaavan I mukainen yhdiste	IC ₅₀ (µg/ml)	FI 70699	IC ₅₀ (µg/ml)
	Z' = -NHCH ₂ -	0,002	Z' = -CH=CH	0,01
	Z' = -NHCH ₂ -	0,03-0,1	Z' = -CH=CH-	0,1-0,3
	Z' = -NHCH ₂	0,003-0,01	Z' = -CH=CH	0,02
	Z' = -NHCH ₂ -	0,002	Z' = -CH=CH-	0,03
	Z' = -NHCH ₂ -	0,01	Z' = -CH=CH	0,02-0,06
	Z' = -NHCH ₂	0,01	Z' = -CH=CH-	0,03-0,1
	Z' = -NHCH ₂ -	0,03-0,1	Z' = -CH=CH-	0,06-0,2

Esimerkki 1

1 g 2-(bentsyylioksi)-4,6-dimetoksibentsoehappoa liuotettiin 5 ml:aan tionyylikloridia. Liuosta sekoitettiin 1 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Poistamalla ylimäärä tionyylikloridia haihduttamalla toistuvasti bentseenillä saatiin tulokseksi öljy, joka liuotettiin 5 ml:aan bentseeniä. Liuos lisättiin tipoittain jääkylmään liuokseen, jossa oli 1,8 ml p-metoksibentsyyliamiinia 5 ml:ssa bentseeniä. Sen jälkeen kun oli sekoitettu 17 tunnin ajan huoneen lämpötilassa laimennettiin seos 50 ml:lla etyyliasettaattia, pestiin peräjälkeen laimennetulla suolahapolla ja vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Saatiin 1,66 g öljyä. Tämä öljy liuotettiin 2 ml:aan bentseeniä ja liuos asetettiin silikageelipylväällä (60 g heksaanissa). Pylväs eluoitiin 600 ml:lla heksaani/etyyliasettaatti (1:1 tilavuusosaa). Poistamalla liuotin eluaatista ja lopuksi kiteyttämällä uudelleen etyyliasettaatista saatiin 700 mg 2-(bentsyylioksi)-4,6-dimetoksi-N-(p-metoksibentsyyli)-bentsamidia värittöminä neulasina, sulamispisteen ollessa 123-124°C.

Liuosta, jossa oli 700 mg tätä bensamidia 20 ml:ssa kloroformia hydrattiin 4 1/2 tunnin ajan 140 mg:n palladium/hiiltä läsnäollessa huoneen lämpötilassa atmosfääripaineessa. Poistamalla katalysaattori ja haihduttamalla suodos saatiin kiteinen jäännös, joka kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin tulokseksi saatiin 475 mg 2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(p-metoksibentsyyli)bentsamidia värittöminä neulasina, sulamispisteen ollessa 108-109°C.

2-(bentsyylioksi)-4,6-dimetoksibentsoehappoa valmistettiin seuraavasti:

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 39,75 g 2-hydroksi-4,6-dimetoksibentsoehappo-metyyliesteriä ja 207 g vedetöntä kaliumkarbonaattia 2000 ml:ssa asetonia lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 22,3 ml

- bentsyylibromidia 300 ml:ssa asetonia. Seosta sekoitettiin 78 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Saatiin öljy, joka liuotettiin 500 ml:aan kloroformia. Liuos pestiin 400 ml:lla
- 5 vettä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 78,7 g raakaa 2-(bentsyylioksi)-4,6-dimetoksibentsoehappometyyliesteriä värittömänä öljynä. 78,7 g tätä raakaa esteriä liuotettiin 2200 ml:aan dioksaani/metanolia (4:1 tilavuusosaa). Liuokseen lisät-
- 10 tiin 900 ml 2,4N natronlipeätä, kuumennettiin 16 tunnin ajan paluujäähdyttären, jäähdytettiin ja sitten saatettiin happameksi suolahapolla. Saatua sakka suodatettiin ja pestiin etyyliasetaatilla ja saatiin 48 g 2-(bentsyylioksi)-4,6-dimetoksibentsoehappoa värittöminä neulasina, sulamispisteen ollessa 167-168°C.
- 15

Esimerkki 2

Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla saatiin seuraavassa taulukossa 5 esitettyjä kaavan I mukaisia yhdisteitä taulukossa 5 mainituista amiineista.

Taulukko 5

Amiinit	Kaavan I mukaiset yhdisteet
p-metoksianiliini	2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(4-metoksifenyyli)bentsamidi; sulamispiste 131 ^o -132 ^o C (metanolista)
bentsyyliamiini	N-bentsyyli-2-hydroksi-4,6-dimetoksibentsamidi; sulamispiste 96 ^o C (metanoli)
m,p-(metyleenidioksi)-bentsyyliamiini	2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(m,p-metyleenidioksibentsyyli)bentsamidi; sulamispiste 116 ^o -117 ^o C (metanoli)
m-metoksibentsyyliamiini	2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(m-metoksibentsyyli)bentsamidi; sulamispiste 95 ^o -96 ^o C (metanoli)
p-metyylibentsyyliamiini	2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(p-metyylibentsyyli)bentsamidi; sulamispiste 100 ^o -100,5 ^o C (metanoli)
p-klooribentsyyliamiini	N-(p-klooribentsyyli)-2-hydroksi-4,6-dimetoksibentsamidi; sulamispiste 131 ^o -132 ^o C (metanoli)
2-(aminometyyli) furaani	N-furfuryyli-2-hydroksi-4,6-dimetoksibentsamidi; sulamispiste 74 ^o -75 ^o C (metanoli)
metyyliamiini	2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-metyylibentsamidi; sulamispiste 144 ^o -145,5 ^o C (metanoli)

Taulukko 5 (jatkoa)

Amininit	Kaavan I mukaiset yhdisteet
m-(bentsyylioksi)-p-metoksibentsyyliamiini	2-hydroksi-N-(m-hydroksi-p-metoksibentsyyli)-4,6-dimetoksibentsamidi; sulamispiste 144 ^o -145 ^o C (metanoli)
m,p-dimetoksibentsyyliamiini	2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(m,p-dimetoksibentsyyli)bentsamidi; sulamispiste 115 ^o -116 ^o C (metanoli)
p-butoksibentsyyliamiini	N-(p-butoksibentsyyli)-2-hydroksi-4,6-dimetoksibentsamidi; sulamispiste 88 ^o -89 ^o C (metanoli)
p-hydroksibentsyyliamiini	2-hydroksi-N-(p-hydroksibentsyyli)-4,6-dimetoksibentsamidi; sulamispiste 170 ^o -171 ^o C (metanoli)
p-(dimetyyliamino)-bentsyyliamiini	N- $\overline{p}$ -(dimetyyliamino)bentsyyli/-2-hydroksi-4,6-dimetoksibentsamidi; sulamispiste 79 ^o -82 ^o C (metanoli)
p-(metyylitio)-bentsyyliamiini	2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N- $\overline{p}$ -(metyylitio)bentsyyli/bentsamidi; sulamispiste 119 ^o -120 ^o C (metanoli)
p-(bentsyylioksi)-bentsyyliamiini	N- $\overline{p}$ -(bentsyylioksi)bentsyyli/-2-hydroksi-4,6-dimetoksibentsamidi; sulamispiste 109 ^o -110 ^o C (metanoli)
2-fenyliamiini	2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(2-tenyyli)bentsamidi; sulamispiste 60 ^o C (metanoli)
tetrahydro-2-tenyyliamiini	2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(tetrahydro-2-tenyyli)bentsamidi; sulamispiste 81 ^o -82 ^o C (metanoli)

Esimerkki 3

Jäähdytettiin suspensioon, jossa oli 1 g 2-(bentsyylioksi)-4,6-dimetoksibentsoehappoa ja 400 mg N-hydrok-
 sisukkinimidiä 20 ml:ssa dioksaania lisättiin 858 mg
 5 disykloheksyylikarbodi-imidiä. Seosta sekoitettiin 19
 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja sitten suodatettiin.
 Poistamalla liuotin suodoksesta saatiin öljy, joka kroma-
 tografioitiin 50 g:lla silikageeliä. Eluointiaineena
 käytettiin heksaani/etyyliasettaattia (4:1 tilavuus-
 10 osaa). Eluaatti haihdutettiin siirapiksi, joka, annet-
 taessa seistä viileässä paikassa, jähmettyi kiteiseksi
 massaksi.

225 mg tätä kiinteätä ainetta liuotettiin 5 ml:aan
 dimetyyliformamidia. Liuokseen lisättiin 88 mg p-me-
 15 toksibentsyyliamiinia ja sekoitettiin 18 tunnin ajan
 huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen seokseen lisät-
 tiin 20 ml 1N suolahappoa ja uutettiin 2 kertaa kulloin-
 kin 50 ml:lla etyyliasettaattia. Uutteet pestiin vedellä,
 kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kitei-
 20 seksi jäännökseksi. Kiteyttämällä uudelleen etyyliase-
 taatti/heksaanista saatiin 228 mg 2-(bentsyylioksi)-4,6-
 dimetoksi-N-(p-metoksibentsyyli)-bentsamidia värittömi-
 nä neulasina, joiden sp. on 123-124°C.

Poistamalla bentsyyli-ryhmä bentsyyliamidista
 25 hydrogenolyysin avulla esimerkissä 1 kuvatulla ta-
 valla saatiin 2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(p-metoksi-
 bentsyyli)bentsamidi, jonka sp. on 108-109°C.

Esimerkki 4

Liuokseen, jossa oli 980 mg 2'-hydroksi-4',6-
 30 dimetoksi-asetofenonia 20 ml:ssa pyridiiniä, lisät-
 tiin 1,27 g jodia. Seosta kuumennettiin 1 tunnin
 ajan 100°C:ssa, jolloin muodostui kiinteä massa. Jääh-
 dyttämisen jälkeen pestiin kiinteä aine peräjälkeen 50
 ml:lla eetteriä ja pienellä määrällä kylmää vettä ja sitten
 35 kuivattiin alennetussa paineessa. Saatiin 2 g raakaa

1- $\left[\begin{array}{c} \text{2-hydroksi-4,6-dimetoksi-} \\ \text{bentsyyli} \end{array} \right]$ pyridi-
niumjodidia ruskean jauheen muodossa.

1 g tätä pyridiniumsuolaa lisättiin 514 mg:aan
p-metoksibentsyyliamiinia ja seosta lämmitettiin 72 tun-
5 nin ajan 80°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen seos kaadet-
tiin 20 ml:aan 1N suolahappoa. Saatu suspensio uutettiin
kaksi kertaa 100 ml:lla dikloorimetaania, uutteen pes-
tiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdu-
tettiin. Saatiin 945 mg öljyistä jäännöstä, joka puh-
10 distettiin kromatografioimalla silikageelillä käyttäen
heksaani/etyyliasetaatia (3:1 tilavuusosaa) eluointi-
aineena. Poistamalla liuotin eluaatista ja lopuksi ki-
teyttämällä uudelleen metanolista saatiin 316 mg 2-hydrok-
si-4,6-dimetoksi-N-(p-metoksibentsyyli)bentsamidia,
15 jonka sp. on 108-109°C.

Esimerkki 5

Esimerkissä 4 kuvatulla tavalla saatiin tau-
lukossa 6 esitettyjä kaavan I mukaisia yhdisteitä tau-
lukossa 6 esitettyjen amiinien pyridiniumsuoloista.

20 Taulukko 6

Yhdiste	Kaavan I mukaiset yhdisteet
4-(aminometyyli)pyridiini	2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N- $\left[\begin{array}{c} \text{4-} \\ \text{pyridyyli} \end{array} \right]$ metyyli/bentsamidi; sp. 114-115°C (eetteristä)
25 p-(allyylioksi)bentsyyli- amiini	N- $\left[\begin{array}{c} \text{p-} \\ \text{(allyylioksi)bentsyyli} \end{array} \right]$ -2- hydroksi-4,6-dimetoksibentsamido; sp. 93-94°C (metanoli)
2-(aminometyyli)pyrroli	2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(2- pyrrolyylimetyyli)bentsamidi; sulamispiste 116-117°C (eetteri)

Esimerkki 6

Liuosta, jossa oli 9,8 g 4'-etoksi-2'-hydroksi-6'-metoksiasetofenonia ja 12 g jodia 22 ml:ssa pyridiiniä lämmitettiin 1 tunnin ajan 100°C:ssa. Saatu
 5 kiinteä massa jäähdytettiin, jauhettiin ja lämmitettiin uudelleen 1 tunnin ajan 100°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen seos suodatettiin ja kiinteä jäännös pestiin perä-
 jälkeen 100 ml:lla eetteriä ja 100 ml:lla vettä ja sitten kuivattiin 3 tunnin ajan 60°C:ssa alennetussa
 10 paineessa. Saatiin 18,2 g 1-[4-etoksi-2-hydroksi-6-metoksibentsoyyli]metyyli]pyridiniumjodidia vaaleanruskeana kiinteänä aineena.

15 15,4 g tätä pyridiniumsuolaa lisättiin 100 ml:aan p-metoksibentsyyliamiinia ja seosta lämmitettiin 18 tunnin ajan typpiatmosfäärissä ja sekoittaen 80°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen seokseen lisättiin 200 ml etyyliasettaattia ja 150 ml vettä. Etyyliasettaattifaasi erotettiin ja vesipitoinen faasi uutettiin 150 ml:lla etyyliasettaattia. Yhdistetyt etyyliasettaattiliuokset
 20 pestiin peräjälkeen 2 kertaa 150 ml:lla laimennettua suolahappoa, 150 ml:lla vesipitoista natriumbikarbonaattia ja keittosuolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin. Saatiin 15 g öljyä, joka puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä käyttäen
 25 heksaani/etyyliasettaattia. Poistamalla liuotin eluutista ja kiteyttämällä jäännös metanolista saatiin 6,3 g 4-etoksi-2-hydroksi-6-metoksi-N-(p-metoksibentsyyli)-bentsamidia värittöminä neulasina, sulamispisteen ollessa 87-88°C.

30

Esimerkki 7

Liuokseen, jossa oli 200 mg 4-etoksi-2-hydroksi-6-metoksi-N-(p-metoksibentsyyli)bentsamidia 2 ml:ssa pyridiiniä lisättiin 0,07 ml asetanhydridiä. Seosta sekoitettiin 18 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja sit-
 35 ten haihdutettiin alennetussa paineessa öljymäiseksi

jäännökseksi. Kiteyttämällä uudelleen metanolista saatiin 60 mg 2-[p-anisyyliamino]karbonyyli-5-etoksi-3-metoksifenyyli-asetaatia värittöminä neulasina, sulamispisteen ollessa 121-122°C.

5

Esimerkki 8

Liuokseen, jossa oli 317 mg 2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(p-metoksibentsyyli)bentsamidia, 0,14 ml trietyyliamiinia ja 24 mg 4-(dimetyyliamino)pyridiiniä 20 ml:ssa dikloorimetaania lisättiin 0,1 ml etoksikarbonyylikloridia. Seosta sekoitettiin 1 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, pestiin peräjälkeen laimennetulla suolahapolla ja vedellä, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 480 mg keltaista öljyä. Öljy kromatografioitiin silikageelillä käyttäen heksaanietyyliasetaatia (3:1 tilavuusosaa). Poistamalla liuotin eluaatista ja kiteyttämällä uudelleen eetteri/petrolieetteristä saatiin 110 mg 2-[p-anisyyliamino]karbonyyli-3,5-dimetoksifenyyli-etyylikarbonaattia värittöminä kiteinä, sulamispisteen ollessa 123-124,5°C.

20

Esimerkki 9

Liuokseen, jossa oli 200 mg 2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(p-metoksibentsyyli)bentsamidia 5 ml:ssa pyridiiniä, lisättiin 347 mg steariinihappoanhydridiä. Seosta lämmitettiin 22,5 tunnin ajan 60°C:ssa, sitten haihdutettiin alennetussa paineessa öljymäiseksi jäännökseksi, joka liuotettiin 30 ml:aan etyyliasetaatia. Liuos pestiin peräjälkeen laimennetulla suolahapolla ja keittosuolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin. Kiteyttämällä jäännös uudelleen etyyliasetaatista saatiin 92 mg 2-[p-anisyyliamino]karbonyyli-3,5-dimetoksifenyyli-oktadekanoaattia värittöminä neulasina, sulamispisteen ollessa 88-89°C.

30

Esimerkki 10

Esimerkissä 9 kuvatulla tavalla saatiin käyttäen N-[p-(allyylioksi)bentsyyli]-2-hydroksi-4,6-di-

35

metoksibentsamidia 2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(p-metoksibentsyyli)bentsamidin sijasta 2- $\{ \text{L} \overline{\text{p}} \text{-(allyylioksi)-bentsyyli} \overline{7}$ -amino $\overline{7}$ karbonyyli $\}$ -3,5-dimetoksifenyyli-oktadekanoaatti värittöminä kiteinä, sulamispisteen ollessa 88-89°C (etanoli(heksaanista)).

Esimerkki 11

Esimerkissä 8 kuvatulla tavalla saatiin käyttäen bentsoylikloridia etoksikarbonyylikloridin sijasta 2- $\{ \text{L} \overline{\text{p}} \text{-anisyyliamino} \}$ karbonyyli $\overline{7}$ -3,5-dimetoksifenyyli-bentsoaatti värittöminä kiteinä, sulamispisteen ollessa 124,5-125,5°C (etyyliasetatti/heksaanista).

Esimerkki 12

Esimerkissä 8 kuvatulla tavalla saatiin käyttäen N- $\overline{\text{p}} \text{-(allyylioksi)bentsyyli} \overline{7}$ -2-hydroksi-4,6-dimetoksibentsamidia ja bentsoylikloridia 2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(p-metoksibentsyyli)bentsamidin ja etoksikarbonyylikloridin sijasta 2- $\{ \text{L} \overline{\text{p}} \text{-(allyylioksi)bentsyyli} \overline{7}$ amino $\overline{7}$ karbonyyli $\}$ -3,5-dimetoksifenyyli-bentsoaatti värittöminä kiteinä, sulamispisteen ollessa 105-106°C (metanolista).

Esimerkki 13

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 380 mg dibentsyylifosforokloridaattia 10 ml:ssa bentseeniä lisättiin liuos, joka sisälsi 350 mg 4-etoksi-2-hydroksi-6-metoksi-N-(p-metoksibentsyyli)bentsamidia ja 51 mg 60 %:sta natriumhydridiä 10 ml:ssa dimetyyliformamidia. Sen jälkeen kun oli sekoitettu 14,5 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, seos laimennettiin 50 ml:lla etyyliasetattia, pestiin 3 kertaa kulloinkin 50 ml:lla vettä, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin. Saatiin 1,25 g keltaista öljyä, joka eluoitiin 37,5 g:lla silikageeliä käyttäen etyyliasetatti/heksaania (1:1 tilavuusosaa). Poistamalla liuotin saatiin 237 mg dibentsyyli 2- $\{ \text{L} \overline{\text{p}} \text{-anisyyliamino} \}$ karbonyyli $\overline{7}$ -5-etoksi-3-metoksifenyylifosfaattia värittömänä siirappina, joka liuotettiin 20 ml:aan kloroformia.

Näin saatua liuosta hydrattiin 34 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja atmosfääripaineessa 47 mg:n 10 %:sta palladium/hiili-katalyysaattoria läsnäollessa. Poistamalla katalyysaattori ja haihduttamalla suodos
 5 saatiin 94 mg valkoista jäännöstä, josta saatiin metanolista uudelleenkiteytyksen jälkeen 79 mg 2- $\langle$ p-anisyyliamino)karbonyyli $\rangle$ -5-etoksi-3-metoksifenyyli-divetyfosfaattia värittöminä kiteinä, sulamispisteen ollessa 162-163,5°C. Näin saatu yhdiste muutettiin dinatriumsuolaksi, jonka sp. on 126-127°C vastaavasti kuten
 10 esimerkin 28. menetelmässä.

Esimerkki 14

Esimerkissä 13 kuvatulla tavalla saatiin käyttäen 2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(p-metoksibentsyyli)-bentsamidia 4-etoksi-2-hydroksi-6-metoksi-N-(p-metoksibentsyyli)bentsamidin sijasta 2- $\langle$ p-anisyyliamino)karbonyyli $\rangle$ -3,5-dimetoksifenyyli-divetyfosfaatti värittöminä kiteinä, sulamispisteen ollessa 160,5-162,5°C.

Esimerkki 15

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 300 mg 2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(p-metoksibentsyyli)bentsamidia ja 50 mg 60 %:sta natriumhydridiä 3 ml:ssa dimetyyli-formamidia, lisättiin 600 mg 2,3,4,6-tetra-O-asetyyli- α -D-glukopyranosyylibromidia. Seosta sekoitettiin 18 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja sitten lisättiin 50 ml etyyliasetaattia ja 30 ml vettä. Etyyliasetaattifaasi erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin öljymäiseksi jäännökseksi. Jäännös kromatografioitiin 10 g:lla silikageeliä käyttäen etyyliasetaattia. Poistamalla liuotin eluaatista ja uudelleenkiteyttämällä metanolista saatiin 135 mg 2- $\langle$ p-anisyyliamino)karbonyyli $\rangle$ -3,5-dimetoksifenyyli-tetra-O-asetyyli- β -D-glukopyranosidiä värittöminä kiteinä, sulamispisteen ollessa 73-76°C.

Esimerkki 16

Suspensioon, jossa oli 100 mg 2- $\langle$ p-anisyyliamino)karbonyyli $\rangle$ -3,5-dimetoksifenyyli-tetra-O-ase-

tyyli- β -D-glukopyranosidiä 30 ml:ssa metanolia lisät-
tiin 0,09 ml vettä ja 0,09 ml trietyyliamiinia. Sen jäl-
keen kun oli sekoitettu 3 päivän ajan huoneen lämpöti-
lassa haihdutettiin seos kiinteäksi jäännökseksi. Jään-
5 nös kromatografioitiin 10 g:lla silikageeliä käyttäen
etyyliasetatti/metanolia (10:1 tilavuusosaa). Poista-
malla liuotin ja kiteyttämällä uudelleen etanoli/hek-
saanista saatiin 40 mg 2-($\overline{p}$ -anisyyliamino)karbonyyli-
3,5-dimetoksifenyyli- β -D-glukopyranosidia värittöminä
10 neulasina, sulamispisteen ollessa 132-133°C.

Esimerkki 17

Esimerkissä 6 kuvatulla tavalla saatiin käyt-
tämällä 2'-hydroksi-6'-metoksi-4'-propoksiasetofenonia
4'-etoksi-2'-hydroksi-6'-metoksiasetofenonin sijasta
15 2-hydroksi-6-metoksi-4-propoksi-N-(p-metoksibentsyyli)-
bentsamidi värittöminä kiteinä, sulamispisteen olles-
sa 96,5-97,5°C (metanolista).

Esimerkki 18

Esimerkissä 6 kuvatulla tavalla saatiin käyt-
tämällä 2'-hydroksi-6'-metoksi-4'-(2-propenylioksi)-
asetofenonia 4'-etoksi-2'-hydroksi-6'-metoksiasetofenonin
sijasta 4-(allyylioksi)-2-hydroksi-6-metoksi-N-(p-me-
toksibentsyyli)bentsamidi värittöminä kiteinä, sulamis-
pisteen ollessa 69,5-70°C (metanolista).

Esimerkki 19

Esimerkissä 6 kuvatulla tavalla saatiin käyt-
tämällä 2'-hydroksi-6'-metoksi-4'-(3-metyyli-2-butenyy-
lioksi)asetofenonia 4'-etoksi-2'-hydroksi-6'-metoksi-
asetofenonin sijasta 2-hydroksi-6-metoksi-4-(3-metyyli-
2-butenyylioksi)-N-(p-metoksibentsyyli)bentsamidi vä-
30 rittöminä kiteinä, sulamispisteen ollessa 48-48,5°C
(petrolieetteristä).

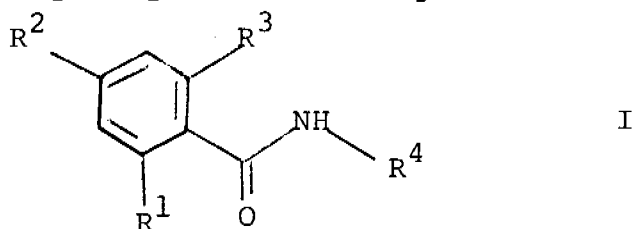
Esimerkki 20

Esimerkissä 13 kuvatulla tavalla saatiin käyt-
tämällä 2-hydroksi-6-metoksi-4-propoksi-N-(p-metoksi-
bentsyyli)bentsamidia 4-etoksi-2-hydroksi-6-metoksi-

N-(p-metoksibentsyyli)bentsamidin sijasta dinatrium-
2-[p-anisyylimino)karbonyyli]-3-metoksi-5-propoksife-
nyylifosfaatti värittöminä kiteinä, sulamispisteen ol-
lessa 116-119°C (etyyliasetaatista).

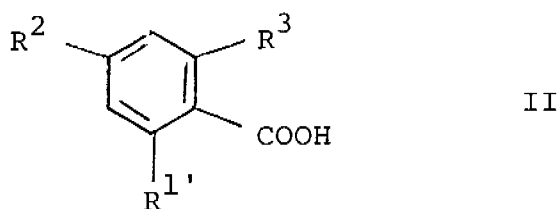
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten
kaavan I mukaisten bentsamidijohdannaisten ja niiden farma-
seuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,



jossa kaavassa R^1 on hydroksi, fosfono-oksi, glykosyylioksi, asyloitu glykosyylioksi, asyylioksi tai alempi-alkoksi-karbonyylioksi, R^2 on alempi-alkoksi, alempi-alkenyylioksi tai alempi-alkyyliitio, R^3 on alempi-alkoksi ja R^4 on alempi-alkyyli, p-alempi-alkoksibentsoyyli tai substituoitu tai substituoimaton fenyyli-, bentsyyli-, pyridyylimetyyli-, furfuryyli-, tetrahydrofurfuryyli-, tenyyli-, tetrahydro-tenyyli-, pyrrolyylimetyyli-, pyrrolinyylimetyyli- tai pyrrolidinyylimetyyliryhmä, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan II mukaisen karboksyylihapon reaktiokykyinen johdannainen,

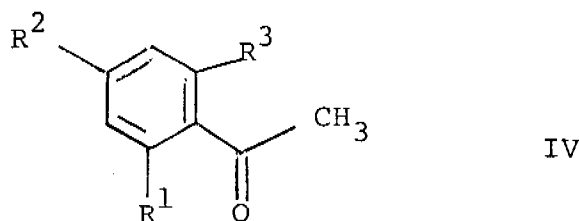


jossa kaavassa R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja $R^{1'}$ on suojattu hydroksiryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



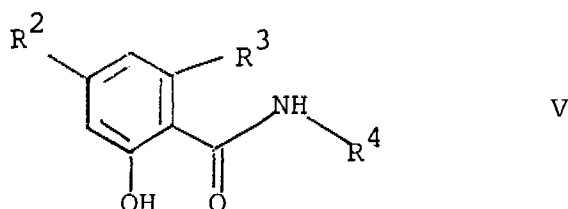
jossa R^4 tarkoittaa samaa kuin edellä, minkä jälkeen suojaryhmä poistetaan hydroksiryhmästä, tai

b) asetofenoni, jonka kaava on



jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, saate-
taan reagoimaan jodin kanssa tertiäärissä amiinissa ja
saatu suola saatetaan reagoimaan edellä esitetyn kaavan
III mukaisen amiinin kanssa, tai

5 c) fenoli, jonka kaava on



10

jossa R^3 , R^3 ja R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saate-
taan reagoimaan asylointiaineen kanssa emäksen läsnäolles-
sa, tai

d) edelläesitetyn kaavan V mukainen fenoli saate-
15 taan reagoimaan fosforioksikloridin tai dibentsyylifosfori-
kloridaatin kanssa emäksen läsnäollessa liuottimessa ja
reaktiotuote hydrolysoidaan tai hydrogenolysoidaan ja halut-
taessa saatu yhdiste muutetaan suolaksi, tai

e) edelläesitetyn kaavan V mukainen fenoli saate-
20 taan reagoimaan glykosyylihalogenidin tai asyloidun glyko-
syylihalogenidin kanssa katalysaattorin läsnäollessa liuot-
timessa, minkä jälkeen haluttaessa asyyliiryhmät poistetaan.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yh-
25 diste, jossa R^1 , R^3 ja R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä
ja R^2 on alempi-alkoksi tai alempi-alkyyli-

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yh-
diste, joissa R^1 on hydroksi, alempi-alkanoyylioksi, bentso-
30 yylioksi, fosfono-oksi tai alempi-alkoksikarbonyylioksi,
 R^2 on alempi-alkoksi tai alempi-alkenylioksi, R^3 on alem-
pi-alkoksi ja R^4 on substituoitu fenyyl-

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 4-etoksi-2-hydroksi-6-
35 metoksi-N-(p-metoksibentsyyli)bentsamidi.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(p-anisyylimino)-

karbonyyli-5-etoksi-3-metoksi-fenyyli-divetyfosfaatti
tai sen dinatriumsuola.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tun-
nettu siitä, että valmistetaan 2-hydroksi-4,6-dimetok-
si-N-(p-(metyyllitio)bentsyyli)bentsamidi.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tun-
nettu siitä, että valmistetaan 2-{[p-(alkyylioksi)-
bentsyyliamino]karbonyyli}-3,5-dimetoksifenyylibentsoaatti.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tun-
nettu siitä, että valmistetaan 2-hydroksi-6-metoksi-
4-propoksi-N-(p-metoksibentsyyli)bentsamidi.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tun-
nettu siitä, että valmistetaan 4-(allyylioksi)-2-
hydroksi-6-metoksi-N-(p-metoksibentsyyli)bentsamidi.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tun-
nettu siitä, että valmistetaan 2-hydroksi-6-metoksi-
4-(metyyli-2-butenyylioksi)-N-(p-metoksibentsyyli)bentsamidi.

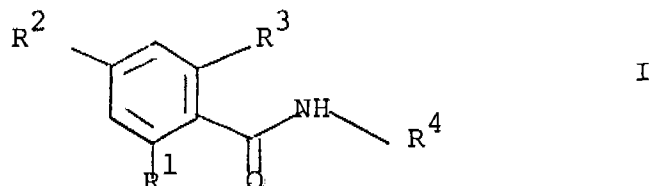
11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tun-
nettu siitä, että valmistetaan dinatrium-2-[p-ani-
syliamino]karbonyyli-3-metoksi-5-propoksifenyylifosfaatti.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tun-
nettu siitä, että valmistetaan 2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(4-
metoksifenyyli)-bentsamidi, N-bentsyyli-2-hydroksi-4,6-dime-
toksibentsamidi, 2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(m,p-(me-
tyleenidioksi)bentsyyli)bentsamidi, 2-hydroksi-4,6-di-
metoksi-N-(m-metoksibentsyyli)bentsamidi, 2-hydroksi-
4,6-dimetoksi-N-(p-metyyllibentsyyli)bentsamidi, N-(p-
klooribentsyyli)-2-hydroksi-4,6-dimetoksibentsamidi,
N-furfuryyli-2-hydroksi-4,6-dimetoksi-bentsamidi,
2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-metyyllibentsamidi, 2-hydrok-
si-N-(m-hydroksi-p-metoksibentsyyli)-4,6-dimetoksi-
bentsamidi, N-(m,p-dimetoksibentsyyli)-2-hydroksi-4,6-
dimetoksibentsamidi, 2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-[4-
pyridyyli]metyyli)bentsamidi, N-(p-butoksibentsyyli)-2-
hydroksi-4,6-dimetoksibentsamidi, 2-hydroksi-N-(p-
hydroksibentsyyli)-4,6-dimetoksi-bentsamidi, N-[p-
dimetyyliamino]bentsyyli-2-hydroksi-4,6-dimetoksi-
bentsamidi, N-(p-(bentsyylioksi)bentsyyli)-2-hydroksi-

- 4,6-dimetoksibentsamidi, 2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(2-tenyyli)-bentsamidi, N-[p-(allyylioksi)bentsyyli]-2-hydroksi-4,6-dimetoksi-bentsamidi, 2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-(tetrahydro-2-tenyyli)bentsamidi, 2-hydroksi-4,6-dimetoksi-N-[pyrrolyyli)metyyli]-bentsamidi,
- 5 2-[p-anisyylimino)karbonyyli]-5-etoksi-3-metoksifenyyli-asetatti, 2-{[p-(allyylioksi)bentsyyli]amino}karbonyyli}-3,5-dimetoksifenyyli-oktadekanoaatti, 2-[p-anisyylimino)karbonyyli]-3,5-dimetoksifenyyli-etyylikarbo-
- 10 naatti, 2-[p-anisyylimino)karbonyyli]-3,5-dimetoksifenyyli-bentsoaatti, 2-[p-anisyylimino)karbonyyli]-3,5-dimetoksifenyyli-oktadekanoaatti, 2-[p-anisyylimino)karbonyyli]-3,5-dimetoksifenyyli-tetra-O-asetyyli- β -D-glukopyranosidi, 2-[p-anisyylimino)karbonyyli]-3,5-di-
- 15 metoksifenyyli- β -D-glukopyranosidi tai 2-[p-anisyylimino)karbonyyli]-3,5-dimetoksifenyyli-divetyfosfaatti.

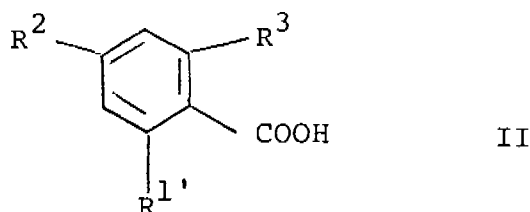
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara bensamidderivat med formeln I och farmaceutiskt godtagbara salter därav,



i vilken formel R^1 är hydroxi, fosfonooxi, glykosyloxi, acylerad glykosyloxi, acyloxi eller lägre-alkoxikarbonyloxi, R^2 är lägre-alkoxi, lägre-alkenyloxi eller lägre alkyltio, R^3 är lägre-alkoxi och R^4 är lägre-alkyl, p-lägre-alkoxibensoyl eller en substituerad eller osubstituerad fenyl-, bensyl-, pyridylmetyl-, furfuryl-, tetrahydrofurfuryl-, tenyl-, tetrahydrotenyl-, pyrrolylmetyl-, pyrrolidylmetyl- eller pyrrolidinylmetylgrupp, k ä n n e t e c k - n a t därav, att

a) ett reaktivt derivat av en karboxylsyra med formeln

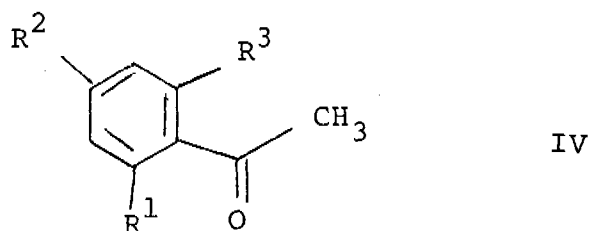


där R^2 och R^3 betecknar samma som ovan och $R^{1'}$ är en skyddad hydroxigrupp, omsätts med en förening med formeln



där R^4 betecknar samma som ovan, varefter skyddsgruppen avlägsnas från hydroxigruppen, eller

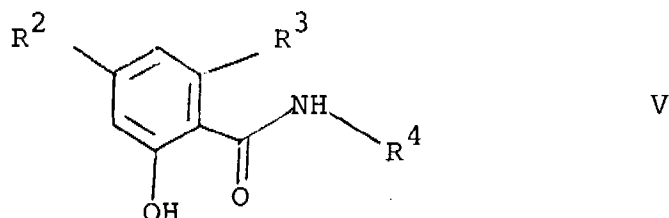
b) en acetofenon med formeln



där R^1 , R^2 och R^3 betecknar samma som ovan, omsätts med jod i en tertiär amin och det erhållna saltet omsätts med en amin med den ovanangivna formeln III, eller

c) en fenol med formeln

5



10 där R^2 , R^3 och R^4 betecknar samma som ovan, omsätts med ett acyleringsmedel i närvaro av en bas, eller

d) en fenol med den ovanangivna formeln V omsätts med fosforoxiklorid eller dibensylfosforklorid i närvaro av en bas i ett lösningmedel och den erhållna reaktionsprodukten hydrolyseras eller hydrogenolyseras och om så önskas, 15 omvandlas den erhållna föreningen till ett salt, eller

e) en fenol med den ovanangivna formeln V omsätts med en glykosylhalogenid eller med en acylerad glykosylhalogenid i närvaro av en katalysator i ett lösningsmedel, var- 20 efter, om så önskas, acylgrupperna avlägsnas.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, där R^1 , R^3 och R^4 betecknar samma som ovan, och R^2 är lägre-alkoxi eller lägre-alkyltio.

25 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, där R^1 är hydroxi, lägre-alkanoyloxi, bensoyl-oxi, fosfonooxi eller lägre-alkoxikarbonyloxi, R^2 är lägre-alkoxi eller lägre alkenyloxi, R^3 är lägre-alkoxi och R^4 30 är substituerad fenyl.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 4-etoxi-2-hydroxi-6-metoxi-N-(p-metoxibensyl)bensamid.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
35 t e c k n a t därav, att man framställer 2-[(p-anisylamino)-karbonyl]-5-etoxi-3-metoxi-fenyl-divätephosphat eller ett dinatriumsalt därav.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 2-hydroxi-4,6-di-
metoxi-N- $\overline{\text{[p-metyltio]bensyl}}$ /bensamid.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
5 t e c k n a t därav, att man framställer 2- $\overline{\text{[p-(allyloxi)-}$
bensyl]amino}karbonyl}-3,5-dimetoxifenylbensoat.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 2-hydroxi-6-met-
oxi-4-propoxi-N-(p-metoxibensyl)bensamid.

9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
10 t e c k n a t därav, att man framställer 4-(allyloxi)-2-
hydroxi-6-metoxi-N-(p-metoxibensyl)bensamid.

10. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 2-hydroxi-6-met-
15 oxi-4-(3-metyl-2-butenyloxi)-N-(p-metoxibensyl)bensamid.

11. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer dinatrium-2-
 $\overline{\text{[p-anisylamino]karbonyl}}$ -3-metoxi-5-propoxifenylfosfat.

12. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
20 t e c k n a t därav, att man framställer 2-hydroxi-4,6-
dimetoxi-N-(4-metoxifenyl)bensamid, N-bensyl-2-hydroxi-
4,6-dimetoxibensamid, 2-hydroxi-4,6-dimetoxi-N- $\overline{\text{[m,p-}$
(metylendioxi)bensyl]bensamid, 2-hydroxi-4,6-dimetoxi-N-
(m-metoxibensyl)bensamid, 2-hydroxi-4,6-dimetoxi-N-(p-me-
25 tylbensyl)bensamid, N-(p-klorbensyl)-2-hydroxi-4,6-dimet-
oxibensamid, N-furfuryl-2-hydroxi-4,6-dimetoxibensamid,
2-hydroxi-4,6-dimetoxi-N-metylbensamid, 2-hydroxi-N-(m-
hydroxi-p-metoxibensyl)-4,6-dimetoxibensamid, N-(m,p-di-
metoxibensyl)-2-hydroxi-4,6-dimetoxibensamid, 2-hydroxi-
30 4,6-dimetoxi-N- $\overline{\text{[4-pyridyl]metyl}}$ /bensamid, N-(p-butoksi-
bensyl)-2-hydroxi-4,6-dimetoxi-bensamid, 2-hydroxi-N-
(p-hydroxibensyl)-4,6-dimetoxibensamid, N- $\overline{\text{[p-dimetoxi]-}$
bensyl]-2-hydroxi-4,6-dimetoxibensamid, 2-hydroxi-4,6-di-
metoxi-N-(2-tenyl)bensamid, N- $\overline{\text{[p-(allyloxi)bensyl]}}$ -2-
35 hydroxi-4,6-dimetoxibensamid, 2-hydroxi-4,6-dimetoxi-N-
(tetrahydro-2-tenyl)bensamid, 2-hydroxi-4,6-dimetoxi-N-
 $\overline{\text{[2-pyrrolyl]metyl}}$ /bensamid, 2- $\overline{\text{[p-anisylamino]karbonyl}}$ -

- 5-etoxi,3-metoxifenylacetat, 2- $\{ \overline{p}$ -(allyloxi)bensyl $\overline{I}$ amino $\overline{I}$ -
karbonyl $\overline{I}$ -3,5-dimetoxifenyl-oktadekanoat, 2- $\overline{I}$ (p-anisyl-
amino)karbonyl $\overline{I}$ -3,5-dimetoxifenyl-etylkarbonat, 2- $\overline{I}$ (p-ani-
sylamino)karbonyl $\overline{I}$ -3,5-dimetoxifenylbensoat, 2- $\overline{I}$ (p-anisyl-
5 amino)karbonyl $\overline{I}$ -3,5-dimetoxifenyl-oktadekanoat, 2- $\overline{I}$ (p-ani-
sylamino)karbonyl $\overline{I}$ -3,5-dimetoxifenyl-tetra-O-acetyl- β -D-
glukopyranosid, 2- $\overline{I}$ (p-anisylamino)karbonyl $\overline{I}$ -3,5-dimetoxi-
fenyl- β -D-glukopyranosid eller 2- $\overline{I}$ (p-(anisylamino)karbonyl $\overline{I}$ -
3,5-dimetoxifenyl-divätefosfat.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

P 1067 575, C07 C 67/04

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
 eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

10.9.87

H. W. Kelly

Allekirjoitus