

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 166273 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 6244/84

(51) Int.Cl.5

C 07 C 69/33

(22) Indleveringsdag: 21 dec 1984

(41) Alm. tilgængelig: 27 jun 1985

(44) Fremlagt: 29 mar 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 26 dec 1983 JP 251692/83 22 jun 1984 JP 128789/84

(71) Ansøger: *KUREHA KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA; 9-11 Horidome-cho 1-chome; Nihonbashi; Chuo-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Hitoshi *Takita; JP, Fumihiko *Kimura; JP, Sakuo *Noda; JP, Yutaka *Mukaïda; JP, Toyohiko *Nitta; JP, Hidetoshi *Kobayashi; JP

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Dialkanoyloxybenzyliden-dialkanoat, fremgangsmåde til fremstilling deraf samt farmaceutisk middel indeholdende dette

(56) Fremdragne publikationer

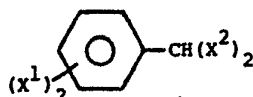
Andre publikationer: Chem. Ber., 110, 3664-3671 (1977)

Drug Metab. Dispos., 7 (3), 155-161 (1979)

(57) Sammendrag:

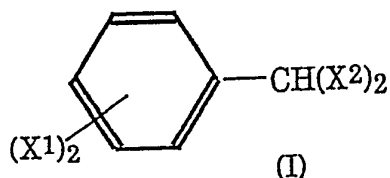
6244-84

Der beskrives et dialkanoyloxybenzyliden-dialkanoat med form-
len



hvor X^1 og X^2 hver er en alkanoyloxygruppe, og et farmaceutisk middel i enhedsdosisform, som omfatter en effektiv dosis til behandling af inflammatoriske sygdomme, af dialkanoyloxybenzyliden-dialkanoatet som aktiv bestanddel.

Denne foreliggende opfindelse angår et dealkanoyloxybenzyliden-dialkanoat repræsenteret ved formlen I



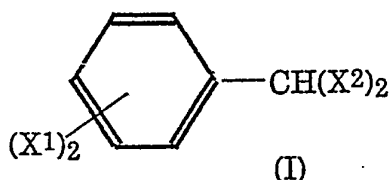
10 hvor X^1 betegner en gruppe $-O-CO-C_mH_{2m+1}$, og X^2 betegner en gruppe $-O-CO-C_nH_{2n+1}$, en fremgangsmåde til fremstilling af dette samt et farmaceutisk middel i enhedsdosisform, som omfatter en effektiv dosis til behandling af inflammatorisk sygdom af en forbindelse med formlen I samt en farmaceutisk acceptabel bærer.

15 Dihydroxybenzaldehyd har i den seneste tid tiltrukket sig opmærksomhed som et antitumormiddel (jf. fremlagt japansk patentansøgning nr. 55-51018 (1980)) og som et antiinflammatorisk middel (jf. fremlagt japansk patentansøgning nr. 58-83619 (1983)). Dihydroxybenzaldehyd udviser en fortrinlig farmakologisk virkning til at undertrykke blodpladeaggregation og vandring af leukocyter i en forholdsvis lav koncentration in vitro. På grund af dets hurtige metabolisme i det levende legeme er det imidlertid nødvendigt at administrere en stor mængde af
25 det i lang tid for at opnå effektiv farmakologisk virkning in vivo, og der er vanskeligheder ved administration af dihydroxybenzaldehydet på grund af stimulusvirkningen og oxiderbarheden af dets aldehyddel.

30 Chem. Ber. 110, 3664 - 3671, 1977, omhandler syntese af trans-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-2-methoxymethyl-1,4-benzodioxin-6-carboxylsyre. 3,4-diacetoxymethyliden-diacetat er omtalt som et mellemprodukt, men ingen farmaceutisk virkning er blevet omtalt for denne forbindelse. Drug. Metab. Dispos.
35 7(3), 155 - 161, 1979, omhandler på tilsvarende vis 3,5-diacetoxymethyliden-diacetat uden at tilskrive denne forbindelse nogen farmaceutisk virkning. Forbindelsen beskrives som væren-

de et mellemprodukt til fremstilling af visse tetrahydrocannabinol(THC)-forbindelser.

Som et resultat af de foreliggende opfinderes undersøgelser til udvikling af et farmaceutisk middel, der udviser en effektiv farmakologisk virkning, når det administreres til et levende legeme, selv i en lille dosis, og som næsten ikke udviser bivirkninger, har de foreliggende opfindere fundet frem til forbindelsen, der syntetiseres ved omsætning mellem f.eks. et dihydroxybenzaldehyd og et alkansyreanhydrid, som repræsenteres ved formlen I

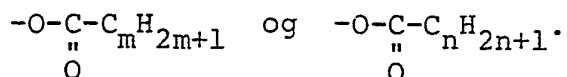


hvor X^1 og X^2 hver især er en alkanoyloxygruppe som ovenfor vist, og som udviser en effektiv farmakologisk virkning og næsten ikke nogen bivirkninger.

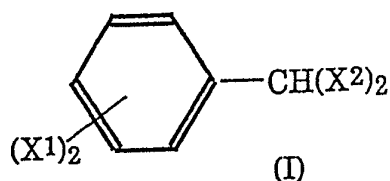
I forbindelsen med formlen I kan de to X^1 er indtage enhver af følgende stillinger i benzenringen:

(2,3), (2,4), (2,5), (2,6), (3,4) og (3,5), men ikke stillingerne (3,4) og (3,5), når X^1 og X^2 er acetoxygrupper.

Alkylgruppen i alkanoyloxygruppen repræsenteret ved X^1 og X^2 er en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1 - 18 carbonatomer, og X^1 og X^2 repræsenteres uafhængigt af hinanden ved formlerne



I en første udførelsesform ifølge opfindelsen angives et di-alkanoyloxybenzyliden-dialkanoat med formlen I

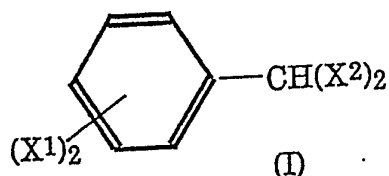


5

hvor X^1 og X^2 er ens eller forskellige alkanoyloxygrupper, forudsat at dialkanoaterne ikke indbefatter 3,4- og 3,5-diacetoxybenzyliden-diacetater.

10

I en anden udførelsesform ifølge opfindelsen angives en fremgangsmåde til fremstilling af et dialkanoyloxybenzyliden-dialkanoat med formlen I



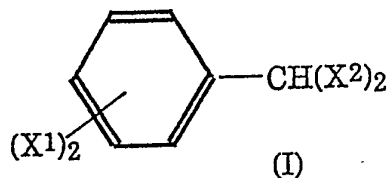
15

hvor X^1 og X^2 begge betegner alkanoyloxygruppen, hvilken fremgangsmåde består i omsætning af et dihydroxybenzaldehyd med et alkansyreanhydrid.

20

I en tredje udførelsesform ifølge opfindelsen angives et farmaceutisk middel i enhedsdosisform, som omfatter en dosis, der er effektiv til behandling af inflammatorisk sygdom, af et dialkanoyloxybenzyliden-dialkanoat med formlen I

25



30

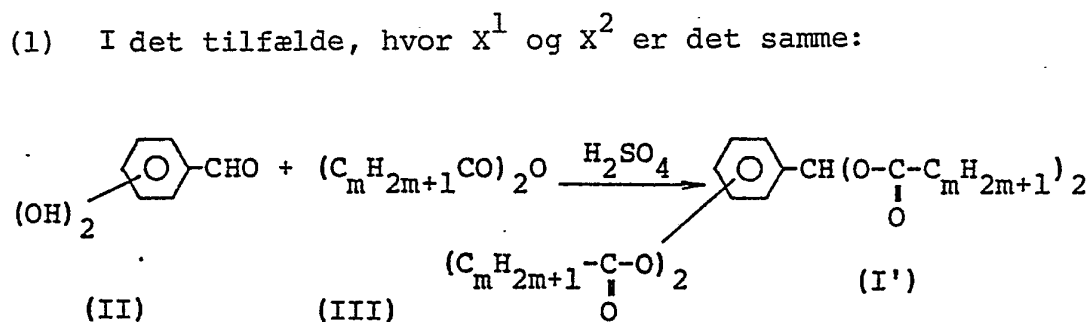
hvor X^1 og X^2 er ens eller forskellige alkanoyloxygrupper, og en farmaceutisk acceptabel bærer.

35

På tegningen viser fig. 1, 3, 5 og 7 - 19 de infrarøde absorptionsspektre af de foreliggende stoffer nr. 1, 2, 3 og 4 - 16 ifølge opfindelsen, og fig. 2, 4 og 6 viser de kernemagnetiske resonansspektre af de foreliggende stoffer nr. 1, 2 og 3.

Dialkanoyloxybenzyliden-dialkanoatet repræsenteret ved formlen I ifølge opfindelsen (i det følgende omtalt som det foreliggende stof), fremgangsmåden til dets fremstilling og det farmakologiske middel med antiinflammatorisk virkning omfattende det foreliggende stof eller indeholdende det foreliggende stof som den aktive bestanddel deraf forklares som følger:

Selv om det foreliggende stof kan syntetiseres ved reaktion af et alkansyreanhydrid med et dihydroxybenzaldehyd ved opvarming af en blanding af de to reaktionsdeltagere i nærværelse af et stærkt alkali såsom kaliumhydroxid, natriumhydroxid og natriumacetat, kan det foreliggende stof med fordel syntetiseres i højt udbytte, når alkansyreanhydridet (III) bringes til at reagere med et dihydroxybenzaldehyd (II) i nærværelse af en stærk syre såsom svovlsyre, saltsyre og salpetersyre, som vist ved følgende reaktionsskema:



hvor formelen I' repræsenterer det foreliggende stof, hvori X^1 og X^2 er det samme og repræsenteret ved $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}-\text{C}(=\text{O})-$, hvor m er et tal fra 1 til 18.

Til et mol 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- eller 3,5-dihydroxybenzaldehyd repræsenteret ved formlen II sættes mere end 3 mol af alkansyreanhydridet repræsenteret ved formlen III, hvori m er et tal fra 1 til 18, og efter smeltning af anhydridet ved en temperatur højere end smeltepunktet af anhydridet og i intervallet fra stuetemperatur til 100°C sættes en katalytisk mængde af en stærk syre såsom koncentreret svovlsyre, saltsyre eller salpetersyre hurtigt til blandingen, medens denne

omrøres. Derefter forløber reaktionen eksotermt, således at der fås en homogen reaktionsblanding som en opløsning. Reaktionen fuldendes inden for en tid fra 1 minut til 5 timer, fortrinsvis fra 2 minutter til 1 time.

5

(2) I det tilfælde, hvor X^1 og X^2 er forskellige, f.eks. X^1 repræsenterer $C_nH_{2n+1}-C(=O)-$, hvor n er et helt tal fra 1 til 18,



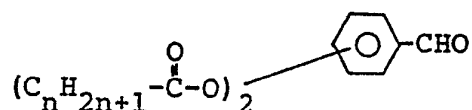
10

X^2 repræsenterer $C_mH_{2m+1}-C(=O)-$, hvor m er et helt tal fra 1 til



18, og m er forskellig fra n , bringes et derivat repræsenteret ved formlen

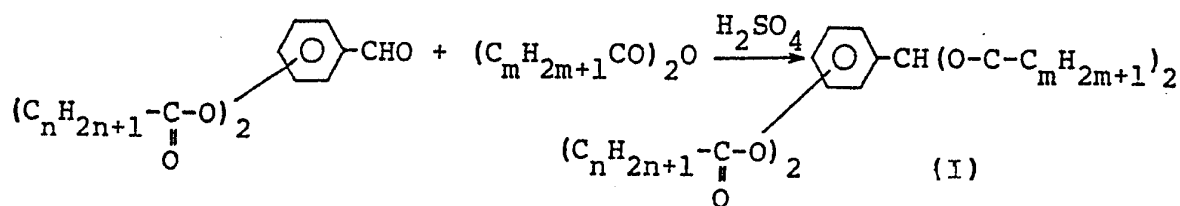
15



20

til at reagere med et alkansyreanhydrid repræsenteret ved formlen $(C_mH_{2m+1}CO)_2O$.

25



30

Af den således fremkomne reaktionsblanding kan det foreliggende stof repræsenteret ved formlen (I) eller (I') isoleres på en af de kendte måder, f.eks. omkrystallisation, ekstraktion og fjernelse af biproduktet alkansyre ved ekstraktion, afdampning af uomsat alkansyreanhydrid eller søjlekromatografi.

35

Ovennævnte syntetiske fremgangsmåde viser kun én udførelsesform til fremstilling af det foreliggende stof, og fremgangsmåden til fremstilling af det foreliggende stof er derfor ikke begrænset til ovennævnte fremgangsmåde.

5 Hvertaf de foreliggende stoffer udviste en aktivitet til undertrykkelse af vandring af leukocyter, en aktivitet til hæmning af formeringen af granuloma og en aktivitet til undertrykkelse af adjuvant arthritis som følge af prøver in vivo. Desuden er
10 hvertaf de foreliggende stoffer mindre giftige end de kendte stoffer såsom dihydroxybenzaldehyd og er effektivt i mindre doser end de kendte stoffer såsom dihydroxybenzaldehyd. Hvert af de foreliggende stoffer har følgelig en farmakologisk virkning som antiinflammatorisk middel.

15 Det er således et sædvanligt antiinflammatorisk middel, et anti-rheumatisk middel mod kronisk arthritisk rheumatisme og et middel til behandling af autoimmune sygdomme såsom glomerular nephritis og systemisk erythematodes.

20 Giftigheden over for pattedyr og de farmakologiske egenskaber af de foreliggende stoffer forklares som følger ved følgende repræsentative forbindelser ifølge opfindelsen. De andre forbindelser er også nyttige som antiinflammatorisk middel, omend
25 der kan ses nogen forskel mellem aktiviteterne.

3,4-diacetoxybenzyliden-diacetat (i det følgende omtalt som det foreliggende stof nr. 1),

30 2,3-diacetoxybenzyliden-diacetat (i det følgende omtalt som det foreliggende stof nr. 2),

2,5-diacetoxybenzyliden-diacetat (i det følgende omtalt som det foreliggende stof nr. 3),

35 3,4-dipropionyloxybenzyliden-dipropionat (i det følgende omtalt som det foreliggende stof nr. 4),

3,4-di-n-dodecanoyloxybenzyliden-di-n-dodecanoat (i det følgende omtalt som det foreliggende stof nr. 5),

5 3,4-di-n-octadecanoyloxybenzyliden-di-n-octadecanoat (i det følgende omtalt som det foreliggende stof nr. 8), og

2,5-di-n-octadecanoyloxybenzyliden-di-n-octadecanoat (i det følgende omtalt som det foreliggende stof nr. 10).

10 (1) Akut toksicitet for pattedyr.

Efter dispergering af hvert af de foreliggende stoffer nr. 1, 4, 5, 8 og 10 i en vandig 0,2% opløsning af carboxymethylcellulose, blev den vandige dispersion administreret oralt
15 til hver af nogle Jcl-ICR hanmus. LD₅₀ (akut, oral) af hvert af de afprøvede stoffer var større end 4.000 mg/kg. LD₅₀ (akut, oral) af de foreliggende stoffer nr. 2 og 3 for Jcl-ICR hanmus var større end 2.000 mg/kg.

20 På den anden side var LD₅₀ (akut, oral) af 3,4-dihydroxybenzaldehyd for Jcl-ICR hanmus 1503 mg/kg, og de ovennævnte foreliggende stoffer fandtes således at være af yderst lav akut toksicitet for pattedyr.

25 (2) Aktivitet til undertrykkelse af vandringen af leukocyter.

Under anvendelse af grupper af Donryu hanrotter (6 rotter pr. gruppe) og følge carboxymethylcellulose-metoden (jfr. Ishikawa m.f., YAKUGAKU ZASSHI, Journal of Pharmaceutical Society of
30 Japan), 88, 1472, 1968) blev undersøgt omfanget af hæmningen af vandringen af polymorfonukleare leukocyter til inflammationsstedet med det foreliggende stof. Prøven (det foreliggende stof) blev dispergeret i en vandig 0,2% opløsning af carboxymethylcellulose, og dispersionen blev administreret til
35 hver rotte i en forudbestemt dosis, og kun den vandige 0,2% opløsning af carboxymethylcellulose blev administreret til hver rotte i en kontrolgruppe. Forsøget blev udført ved at

injicere den vandige 0,2% opløsning af carboxymethylcellulose i pungen dannet i rottens legeme, og 6 timer efter injektionen blev antallet af polymorfonukleare leukocyter i ekssudatet i pungen talt. Resultaterne er vist i tabel I, og, som det vil
5 ses af denne tabel, blev det bekræftet, at det foreliggende stof i betydelig grad undertrykker vandringen af polymorfonukleare leukocyter (PMN) til inflammationsstedet.

10

15

20

25

30

35

TABEL I.

5

Gruppe forsøgsdyr	Dosis (mg/kg)	Antal PMN i ekssudat ¹⁾ (middel $\pm$ SE)	Grad af undertrykkelse af vandring af PMN (%)
Kontrol	-	10,2 $\pm$ 0,64	-
Gruppe administreret med det foreliggende stof nr. 1	5 10 50	6,0 $\pm$ 1,00 xx) 5,3 $\pm$ 0,47 xxx) 4,9 $\pm$ 0,48 xxx)	41,2 48,0 51,9
Kontrol	-	10,92 ⁺ 0,81	-
Foreliggende stof nr. 4	50	5,08 ⁺ 0,28 xxx)	53,5
Foreliggende stof nr. 5	50	4,85 ⁺ 0,43 xxx)	55,6
Foreliggende stof nr. 8	50	4,76 ⁺ 0,54 xxx)	56,4
Foreliggende stof nr. 10	50	6,23 ⁺ 0,15 xxx)	42,9
Administreret med Prednisolon	5	6,83 ⁺ 0,27 xxx)	37,5
Administreret med Indomethacin	5	7,02 ⁺ 0,64 xx)	35,7
Administreret med 3,4-dihydroxy- benzaldehyd	50	7,92 ⁺ 0,36 x)	27,5

Noter: 1) (antal PMN/mm³ af ekssudatet) $\times$ 10.

30

x) $P < 0,05$.xx) $P < 0,01$.xxx) $P < 0,005$.

35

(3) Aktivitet til undertrykkelse af formeringen af granuloma.

5

Under anvendelse af grupper af Donryu hanrotter i den femte uge efter fødselen (5 rotter pr. gruppe) blev aktiviteten af det foreliggende stof til undertrykkelse af formeringen af granuloma undersøgt ved fremgangsmåden ifølge Fujimura (jfr. OYOYAKURI, Pharmacometrics 19 (3), 329, 1980).

10

Efter vødning af ark af filterpapir, 13 mm i diameter og med en vægt på 28 mg, i en vandig 2% opløsning af carboxymethylcellulose indeholdende både dihydroxystreptomycin og penicillin, hver med 10^6 enheder ved den respektive koncentration på 0,1 mg/kg, blev hvert af de således behandlede ark begravet subkutant i ryggen af hver rotte under anæstesi med ether. Hver prøve (det foreliggende stof), der skulle afprøves, blev dispergeret i en vandig 0,3% opløsning af carboxymethylcellulose, og dispersionen blev administreret oralt til den således behandlede rotte, efter at rotten var blevet vækket af anæstesien, én gang om dagen i 10 dage. Efter 11 dages behandling blev granuloma dannet i rotten fjernet, tørret i 24 timer ved 70°C og vejjet. Til rotterne i kontrolgruppen blev kun oralt administreret den vandige 0,3% opløsning af carboxymethylcellulose én gang om dagen i 10 dage. Begge resultater er vist i tabel II.

15

20

25

30

Som det vil ses af tabel II, undertrykte hvert af de afprøvede foreliggende stoffer betydeligt formeringen af det dannede granulerende væv.

35

TABEL II.

Gruppe forsøgsdyr	Dosis (mg/kg/dag)	Granuloma	
		Tørret vægt ¹⁾ mg	Undertrykkelse(%)
Kontrol	-	88,1 $\pm$ 5,0	-
Foreliggende stof nr. 1	5	50,4 $\pm$ 8,4 xx)	42,8
	10	39,4 $\pm$ 3,0 xxx)	55,3
	50	34,0 $\pm$ 4,2 xxx)	61,4
Kontrol	-	109,4 $\pm$ 7,5	
Foreliggende stof nr. 4	50	42,4 $\pm$ 5,7 xxx)	61,2
Foreliggende stof nr. 5	50	39,1 $\pm$ 3,4 xxx)	64,7
Foreliggende stof nr. 8	50	36,2 $\pm$ 2,6 xxx)	66,9
Foreliggende stof nr. 10	50	57,0 $\pm$ 6,7 xxx)	47,9
Administreret med Indomethacin	3	66,3 $\pm$ 8,4 xx)	39,4
Administreret med Prednisolon	3	63,2 $\pm$ 8,6 xx)	42,2
Administreret med 3,4-dihydroxy- benzaldehyd	50	70,5 $\pm$ 9,7 x)	35,6

Noter: 1) middelværdi $\pm$ standardfejl.

x) P < 0,05.

xx) P < 0,01.

xxx) P < 0,005.

(4) Aktivitet til undertrykkelse af adjuvant arthritis.

Under anvendelse af grupper af Jcl-SD hunrotter i den ottende uge efter fødselen (6 rotter pr. gruppe) blev undersøgt aktiviteten af det foreliggende stof til undertrykkelse af adjuvant arthritis ved fremgangsmåden ifølge Fujihira m.fl. (jfr. OYOYAKURI, Pharmacometrics, 5 (2), 169, 1971).

Freund's fuldstændige adjuvant blev planteret på halen af hver rotte under anæstesi med ether i en mængde på 0,6 mg opløst i 0,1 ml mineralolie, og efter 2 ugers implantation blev hver prøve (det foreliggende stof), der skulle undersøges, administreret oralt én gang om dagen i 20 dage, og rottens tilstand blev iagttaget.

Ved ovennævnte prøve udviste hvert af de foreliggende stoffer, nemlig nr. 1, 2, 3, 4, 5, 8 og 10, en udmærket behandlingsvirkning på adjuvant arthritis forårsaget af den implanterede Freund's fuldstændige adjuvant. I rotter administreret med prednisolon blev stigningen i legemsvægten derimod betydeligt undertrykt, og ved obduktion blev iagttaget en betydelig atrofi af thymus. I rotter administreret med hvert af de foreliggende stoffer blev der iagttaget undertrykkelse af stigningen i legemsvægt og atrofi af thymus. Resultaterne bekræfter, at de foreliggende stoffer næppe har nogen bivirkninger.

Det foreliggende stof er derfor effektivt som et middel til behandling af kroniske inflammatoriske sygdomme såsom rheumatisme etc.

Som det vil ses af ovennævnte forsøgsresultater, kan det erkendes, at det foreliggende stof har udmærkede virkninger til undertrykkelse af formeringen af granuloma, til undertrykkelse af adjuvant arthritis og til undertrykkelse af vandringen af leukocyter, og at det har en yderst lav toksis-

5 citet for pattedyr.

10 Det foreliggende stof kan derfor anvendes til de meget vigtige formål som antiinflammatorisk middel, antikronisk arthritisk rheumatisme og middel til behandling af autoimmune sygdomme såsom systemisk erythematodes og glomerular nephritis, og det er desuden effektivt til behandling af cancere, der ledsager cellulær formering.

15 Det foreliggende stof administreres eventuelt oralt, intra-intestinalt eller i form af injektion i en af de forskellige former for farmaceutiske præparater (såkaldte farmaceutiske midler) efter at være kombineret med farmaceutisk acceptable bærere og/eller tilsætninger. Mere end to af de foreliggende stoffer kan anvendes i kombination eller efter at være sammenblandet, og det foreliggende stof kan anvendes efter at være 20 kombineret med enhver anden aktiv bestanddel til farmaceutisk anvendelse.

25 Da det foreliggende stof kan administreres oralt og parenteralt, kan det have enhver form for farmaceutisk middel, der er egnet til administrationsvejen. Desuden kan det foreliggende stof gives i enhedsdosisform og, for så vidt det farmaceutiske middel indeholder en effektiv mængde af det foreliggende stof, kan midlet have forskellige former såsom pulver, korn, tablet, sukkerbelagt tablet, kapsel, suppositorium, 30 suspension, opløsning, emulsion, ampul og injektionsvæske.

35 Det vil således ses, at det farmaceutiske middel omfattende det foreliggende stof kan sammensættes ved anvendelse af enhver kendt teknik til sammensætning af farmakologisk aktive midler.

Desuden kan indholdet af det foreliggende stof som aktiv bestanddel i det ovennævnte farmaceutiske middel indstilles i

5 et bredt interval fra 0,01 til 100% efter vægt, fortrinsvis
i intervallet fra 0,1 til 70 vægt%.

Selv om det farmaceutiske middel omfattende det foreliggende
stof som nævnt kan administreres oralt eller parenteralt til
10 dyr eller mennesker, foretrækkes især den orale administra-
tion, herunder sublingual administration.

Den parenterale administration indbefatter subkutan, intra-
muskulær og intravenøs injektion og inddrypning.

15 Da dosen af det foreliggende stof afhænger af arten, alderen,
de individuelle forskelle og sygdomstilstanden hos patienten,
kan der være tilfælde, hvor der administreres en mængde uden
for det følgende interval, men i tilfælde, hvor et menneske
er genstand for administrationen, er den orale daglige dosis
20 af et af de foreliggende stoffer i et interval fra 0,1 til
500 mg/kg legemsvægt, fortrinsvis i intervallet fra 0,5 til
200 mg/kg legemsvægt og især i intervallet fra 3 til 100 mg/kg
legemsvægt, og den parenterale daglige dosis er i intervallet
25 fra 0,01 til 200 mg/kg legemsvægt, fortrinsvis i intervallet
fra 0,1 til 100 mg/kg legemsvægt og især i intervallet fra
1,5 til 50 mg/kg legemsvægt. Den ovennævnte daglige mængde
opdeles ligeligt i 1 - 4 portioner, og den således opdelte
portion administreres på én gang (1 - 4 gange om dagen).

30 Opfindelsen forklares nærmere under henvisning til følgende
ikke-begrænsende eksempler.

EKSEMPEL 1.

35 -----

Syntese af 3,4-diacetoxybenzyliden-diacetat
(det foreliggende stof nr. 1).

Efter indføring af 30 g protocatechualdehyd (3,4-dihydroxybenzaldehyd) og 92,4 g eddikesyreanhydrid i en 200 ml kolbe og tilsætning af én dråbe koncentreret svovlsyre til kolbens indhold blev kolben rystet for hurtigt at fremkalde begyndende eksoterm reaktion og derved få en ensartet flydende reaktionsblanding af en rød farve. Efter rystning af kolben i 3 minutter blev den flydende reaktionsblanding hældt i 500 ml vand til dannelse af et farveløst, pulverformet råt produkt som et bundfald. Efter opsamling af bundfaldet ved filtrering og tørring var mængden af det rå produkt 68,0 g (udbytte 96,6%). Ved at underkaste det tørrede rå produkt omkrystallisation af en 2:1 blanding af ethanol og ethylacetat fremkom 59,9 g farveløse prizmer (udbytte 85,0%) som produkt ifølge opfindelsen, hvis fysiske egenskaber var følgende:

- (1) Smeltepunkt $126,0 - 127,0^{\circ}\text{C}$ (ved kapillarmetoden).
- (2) Elementær analyse:
Fundet: C 55,70%, H 4,90%.
Beregnet for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_8$: C 55,56%, H 4,97%.
- (3) Infrarødt absorptionsspektrum (ved KBr-tabletmetoden):
Spektret er vist på fig. 1.
- (4) Kernemagnetisk resonansspektrum af ^1H :
Spektret er vist på fig. 2 med følgende toppe:

δ (DMSO- d_6) ppm

2.12 (s) : $[\text{Ar}-\overset{\text{I}}{\text{C}}(\text{OCOCH}_3)_2, (6\text{H})]$,

2.28 (s) : $[\text{Ar}-\text{OCOCH}_3, (6\text{H})]$,

7.37 - 7.42 (m) : $[\text{Ar}-\text{H}, (3\text{H})]$,

7.55 (s) : $[\text{Ar}-\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O}^- \\ \diagup \\ \text{O}^- \end{smallmatrix}, (1\text{H})]$

EKSEMPEL 2.

Syntese af 2,3-diacetoxymethyliden-diacetat
(det foreliggende stof nr. 2).

Ved samme fremgangsmåde som i eksempel 1 med undtagelse af, at der anvendtes 2,3-dihydroxybenzaldehyd i stedet for protocatechualdehyd, fremkom det rå produkt af det foreliggende stof, og ved omkrystallisation deraf af ethylacetat fremkom et farveløst, pulverformet stof som det foreliggende stof nr. 2 i et udbytte på 78,7%. De fysiske egenskaber af produktet er vist som følger:

(1) Smeltepunkt 108,0 - 109,0°C (ved kapillarmetoden).

(2) Elementær analyse:

Fundet: C 55,70%, H 4,80%.

Beregnet for $C_{15}H_{16}O_8$: C 55,56%, H 4,97%.

(3) Infrarødt absorptionsspektrum (ved KBr-tabletmetoden):

Spektret er vist på fig. 3.

(4) Kernemagnetisk resonansspektrum af 1H :

Spektret er vist på fig. 4 med følgende toppe:

δ (DMSO- d_6) ppm

2.09 (s): $[Ar-\overset{|}{C}(OCOCH_3)_2, (6H)]$,

2.27 (s)
2.30 (s)}: $[Ar-OCOCH_3, (6H)]$,

7.37 - 7.59 (m): $[Ar-H, (3H)]$,

7.70 (s): $[Ar-CH \begin{array}{l} \diagup O^- \\ \diagdown O^- \end{array}, (1H)]$

EKSEMPEL 3.

5

Syntese af 2,5-diacetoxymethyliden-diacetat
(det foreliggende stof nr. 3).

10

Ved samme fremgangsmåde som i eksempel 1 med undtagelse af, at der anvendtes 2,5-dihydroxybenzaldehyd i stedet for protocatechu-
aldehyd fremkom det rå produkt af det foreliggende stof, og ved omkrystallisation af det rå produkt af ethylacetat fremkom
farveløse prismer som produktet ifølge opfindelsen i et udbytte
på 81,3%. De fysiske egenskaber af det omkrystalliserede pro-
dukt er vist i det følgende:

15

(1) Smeltepunkt 125,5 - 126,5°C (ved kapillarmetoden).

20

(2) Elementær analyse:

Fundet: C 55,70%, H 4,90%.

Beregnet for $C_{15}H_{16}O_8$: C 55,56%, H 4,97%.

(3) Infrarødt absorptionsspektrum (ved KBr-tabletmetoden):

Spektret er vist på fig. 5.

25

(4) Kernemagnetisk resonansspektrum af 1H :

Spektret er vist på fig. 6 med følgende toppe:

δ (i DMSO- d_6) ppm

30

2.10 (s) : $[Ar-\overset{1}{C}(OCOCH_3)_2, (6H)],$

2.26 (s) }
2.28 (s) } : $[Ar-OCOCH_3, (6H)],$

7.27 - 7.38 (m) : $[Ar-H, (3H)],$

7.70 (s) : $[Ar-CH \begin{smallmatrix} O- \\ \diagdown \\ O- \end{smallmatrix}, (1H)].$

35

EKSEMPEL 4.

Syntese af 3,4-dipropionyloxybenzyliden-dipropionat
(det foreliggende stof nr. 4).

Efter indføring af 20,0 g protocatechualdehyd (3,4-dihydroxybenzaldehyd) og 76,3 g propionsyreanhydrid i en 200 ml kolbe og tilsætning af én dråbe koncentreret svovlsyre til blandingen i kolben blev kolben rystet for at fremkalde hurtig begyndelse af en eksoterm reaktion, hvorved fremkom en næsten ensartet flydende reaktionsblanding af en rød farve. Efter rystning af flasken i 5 minutter blev den flydende reaktionsblanding hældt i 300 g vand til dannelse af et råt, pulverformet produkt af en hvidliggul farve. Ved omkrystallisation af det således opnåede rå produkt af en blanding af methanol og vand fremkom 45,9 g farveløse prismar i et udbytte på 83,2%, hvis fysiske egenskaber var som følger:

(1) Smeltepunkt 64,0 - 65,0°C (ved kapillarmetoden).

(2) Elementær analyse:

Fundet: C 60,00%, H 6,30%.

Beregnet for $C_{19}H_{24}O_8$: C 59,99%, H 6,36%.

(3) Infrarødt absorptionsspektrum (ved KBr-tabletmetoden):
Spektret er vist på fig. 7.

(4) Kernemagnetisk resonansspektrum af 1H :

δ (i DMSO- d_6) ppm

0.97 - 1.20 (m) : $[O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\underset{\underset{|}{|}}{C}-CH_3, (12H)],$

2.32 - 2.71 (m) : $[-OCOCH_2-, (8H)],$

7.29 - 7.50 (m) : $[Ar-H, (3H)],$

7.59 (s) : $[Ar-CH \begin{smallmatrix} \swarrow O- \\ \searrow O- \end{smallmatrix}, (1H)].$

EKSEMPEL 5.

Syntese af 3,4-didodecanoyloxybenzyliden-didodecanoat
(det foreliggende stof nr. 5).

Efter indføring af 11,4 g protocatechualdehyd og 127,8 g dodecansyreanhydrid i en 500 ml kolbe blev blandingen opvarmet til 80 - 85°C til dannelselse af en heterogen opløsning bestående af fast protocatechualdehyd og flydende dodecansyreanhydrid. Efter tilsætning af én dråbe koncentreret svovlsyre til blandingen blev blandingen rystet for hurtigt at fremkalde en eksoterm reaktion og derved få en næsten homogen reaktionsblanding af en rødligbrun farve. Efter opvarmning af den flydende reaktionsblanding i 40 minutter ved 80 - 85°C blev der tilsat et blandet opløsningsmiddel af 500 ml ethanol og 50 ml ethylacetat til reaktionsblandingen, og den dannede blanding blev afkølet til stuetemperatur og efterladt en tid til dannelselse af skælagtige krystaller af en hvid farve som bundfald. Efter opsamling af krystallerne ved filtrering blev krystallerne tørret til 56,0 g af et hvidt, skælagtigt produkt i et udbytte på 76,7%, hvis fysiske egenskaber er vist i det følgende:

(1) Smeltepunkt 52,0 - 53,0°C (ved kapillarmetoden).

(2) Elementær analyse:

Fundet: C 74,80%, H 11,20%.

Beregnet for $C_{55}H_{96}O_8$: C 74,61%, H 10,93%.

(3) Infrarødt absorptionsspektrum (ved KBr-tabletmetoden):

Spektret er vist på fig. 8.

(4) Kernemagnetisk resonansspektrum af 1H :

- 5 δ (i DMSO-d₆) ppm
- 0.79 - 0.98 (m) : [$-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_3$, (12H)],
- 1.17 - 1.54 (m) : [$-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-$, (72H)],
- 10 2.1 - 2.26 (m) : [$\text{Ar}-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}(\text{OCOCH}_2\text{R})_2$, (4H)],
- 2.46 - 2.66 (m) : [$\text{Ar}-\text{OCOCH}_2\text{R}$, (4H)],
- 7.47 - 7.94 (m) : [$\text{Ar}-\text{H}$ and $\text{Ar}-\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O}^- \\ \diagup \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \text{O}^- \\ \diagdown \end{smallmatrix}$, (4H)]

15 EKSEMPEL 6.

Syntese af 3,4-di-n-tetradecanoyloxybenzyliden-di-n-tetradecanoat

20 (det foreliggende stof nr. 6).

Ved samme fremgangsmåde som i eksempel 5 med undtagelse af, at der anvendtes n-tetradecansyreanhydrid i stedet for dodecansyreanhydrid, fremkom krystaller, og krystallerne blev omkrystalliseret af et blandet opløsningsmiddel (5:1) af ethanol og ethylacetat til dannelsen af et pulveragtigt hvidt produkt i et udbytte på 69,7%. De fysiske egenskaber af det fremkomne produkt var følgende:

- 30 (1) Smeltepunkt 60,0 - 61,0°C (ved kapillarmetoden).
- (2) Elementær analyse:
- Fundet: C 76,00%, H 11,60%.
- Beregnet for C₆₃H₁₁₂O₈: C 75,85%, H 11,32%.
- (3) Infrarødt absorptionsspektrum (ved KBr-tabletmetoden):
- 35 Spektret er vist på fig. 9.
- (4) Kernemagnetisk resonansspektrum af ¹H:

5

 δ (i CDCl_3) ppm0.87 - 0.93 (m) : [$-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_3$, (12H)],1.25 - 1.61 (m) : [$-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-$, (88H)],

10

2.29 - 2.59 (m) : [$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$, (8H)],

7.14 - 7.42 (m) : [Ar-H, (3H)],

7.67 (s) : [Ar-CH $\begin{smallmatrix} \text{O}^- \\ \diagup \end{smallmatrix}$ $\begin{smallmatrix} \diagdown \\ \text{O}^- \end{smallmatrix}$, (1H)].

15

EKSEMPEL 7.

20

Syntese af 3,4-di-n-hexadecanoyloxybenzyliden-di-n-hexadecanoat
(det foreliggende stof nr. 7).

25

Ved samme fremgangsmåde som i eksempel 5 med undtagelse af,
at der anvendtes n-hexadecansyreanhydrid i stedet for dodecan-
syreanhydrid fremkom krystaller, og ved omkrystallisation deraf
af et blandet opløsningsmiddel (2:1) af ethanol og ethylacetat
fremkom et pulveragtigt hvidt produkt i et udbytte på 72,9%.
De fysiske egenskaber af det fremkomne produkt var følgende:

30

(1) Smeltepunkt 70,0 - 71,0°C (ved kapillarmetoden).

(2) Elementær analyse:

Fundet: C 76,90%, H 11,70%.

Beregnet for $\text{C}_{71}\text{H}_{128}\text{O}_8$: C 76,84%, H 11,63%.

(3) Infrarødt absorptionsspektrum (ved KBr-tabletmetoden):

Spektret er vist på fig. 10.

35

(4) Kernemagnetisk resonansspektrum af ^1H :

5 δ (i CDCl_3) ppm

0.81 - 0.94 (m) : $[-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_3, (12\text{H})],$

1.25 - 1.62 (m) : $[-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-, (104\text{H})],$

10 2.28 - 2.60 (m) : $[-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-, (8\text{H})],$

7.13 - 7.43 (m) : $[\text{Ar}-\text{H}, (3\text{H})],$

7.67 (s) : $[\text{Ar}-\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O}^- \\ \text{O}^- \end{smallmatrix}, (1\text{H})]$

15

EKSEMPEL 8.

Syntese af 3,4-di-n-octadecanoyloxybenzyliden-di-n-octadecanoat
(det foreliggende stof nr. 8).

20

Ved samme fremgangsmåde som i eksempel 5 med undtagelse af, at
der anvendtes n-octadecansyreanhydrid i stedet for dodecansyre-
anhydrid fremkom krystaller, og ved omkrystallisation af kry-
stallerne af et blandet opløsningsmiddel (2:1) af ethanol og
25 ethylacetat fremkom et hvidt, pulveragtigt produkt i et udbytte
på 73,4%. De fysiske egenskaber af det fremkomne produkt var
følgende:

30

(1) Smeltepunkt $77,0 - 78,0^\circ\text{C}$ (ved kapillarmetoden).

(2) Elementær analyse:

Fundet: C 77,40%, H 12,10%.

Beregnet for $\text{C}_{79}\text{H}_{144}\text{O}_8$: C 77,65%, H 11,89%.

(3) Infrarødt absorptionsspektrum (ved KBr-tabletmetoden):

Spektret er vist på fig. 11.

35

(4) Kernemagnetisk resonansspektrum af ^1H :

5 δ (i CDCl_3) ppm

0.82 - 0.88 (m): $[-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_3, (12\text{H})],$
 1.25 - 1.61 (m): $[-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-, (120\text{H})],$
 2.28 - 2.60 (m): $[-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2-, (8\text{H})],$
 10 7.15 - 7.44 (m): $[\text{Ar}-\text{H}, (3\text{H})],$
 7.67 (s) : $[\text{Ar}-\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O}- \\ \text{O}- \end{smallmatrix}, (1\text{H})] .$

15 EKSEMPEL 9.

 Syntese af 2,5-di-n-dodecanoyloxybenzyliden-di-n-dodecanoat
 (det foreliggende stof nr. 9).

20 Ved samme fremgangsmåde som i eksempel 5 med undtagelse af, at
 der anvendtes 2,5-dihydroxybenzaldehyd i stedet for protocate-
 chualdehyd fremkom krystaller, og ved omkrystallisation af
 krystallerne af et blandet opløsningsmiddel (2:1) af ethanol
 25 og ethylacetat fremkom et hvidt, pulveragtigt produkt i et
 udbytte på 76,9%. De fysiske egenskaber af det fremkomne pro-
 dukt var følgende:

- (1) Smeltepunkt $62,0 - 63,0^\circ\text{C}$ (ved kapillarmetoden).
 30 (2) Elementær analyse:
 Fundet: C 74,50%, H 11,00%.
 Beregnet for $\text{C}_{55}\text{H}_{96}\text{O}_8$: C 74,61%, H 10,93%.
 (3) Infrarødt absorptionsspektrum (ved KBr-tabletmetoden):
 Spektret er vist på fig. 12.
 35 (4) Kernemagnetisk resonansspektrum af ^1H :

- 5 δ (i. CDCl_3) ppm
- 0.82 - 0.87 (m) : $[-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_3, (12\text{H})]$,
- 1.25 - 1.56 (m) : $[-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-, (72\text{H})]$,
- 2.25 - 2.67 (m) : $[-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-, (8\text{H})]$,
- 10 7.11 - 7.33 (m) : $[\text{Ar}-\text{H}, (3\text{H})]$,
- 7.85 (s) : $[\text{Ar}-\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O}^- \\ \text{O}^- \end{smallmatrix}, (1\text{H})]$

15 EKSEMPEL 10.

Syntese af 2,5-di-n-octadecanoyloxybenzyliden-di-n-octadecanoat
(det foreliggende stof nr. 10).

- 20 Ved samme fremgangsmåde som i eksempel 5 med undtagelse af, at
der anvendtes 2,5-dihydroxybenzaldehyd i stedet for protocate-
chualdehyd og ved at anvende n-octadecansyreanhydrid i stedet
for dodecansyreanhydrid fremkom krystaller, og ved omkrystalli-
25 sation af krystallerne af et blandet opløsningsmiddel (2:1)
af ethanol og ethylacetat fremkom et hvidt, pulverformet pro-
dukt i et udbytte på 82,8%. De fysiske egenskaber af produktet
var følgende:

- 30 (1) Smeltepunkt $84,0 - 85,0^\circ\text{C}$ (ved kapillarmetoden).
(2) Elementær analyse:
Fundet: C 77,40%, H 12,00%.
Beregnet for $\text{C}_{79}\text{H}_{144}\text{O}_8$: C 77,65%, H 11,89%.
- 35 (3) Infrarødt absorptionsspektrum (ved KBr-tabletmetoden):
Spektret er vist på fig. 13.
(4) Kernemagnetisk resonansspektrum af ^1H :

5

 δ (i CDCl_3) ppm0.81 - 0.92 (m) : $[-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_3, (12\text{H})]$,1.25 - 1.66 (m) : $[-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-, (120\text{H})]$,

10

2.24 - 2.59 (m) : $[-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-, (8\text{H})]$,7.11 - 7.33 (m) : $[\text{Ar}-\text{H}, (3\text{H})]$,7.85 (s) : $[\text{Ar}-\text{CH} \begin{smallmatrix} \nearrow \text{O}^- \\ \searrow \text{O}^- \end{smallmatrix}, (1\text{H})]$.

15

EKSEMPEL 11.

20

Syntese af 2,3-di-n-octadecanoyloxybenzyliden-di-n-octadecanoat
(det foreliggende stof nr. 11).

25

Ved samme fremgangsmåde som i eksempel 5 med undtagelse af, at der anvendtes 2,3-dihydroxybenzaldehyd i stedet for protocatechualdehyd, og anvende n-octadecansyreanhydrid i stedet for dodecansyreanhydrid fremkom krystaller, og ved omkrystallisation af de rå krystaller af et blandet opløsningsmiddel (5:1) af ethanol og ethylacetat fremkom et hvidt, pulverformet produkt i et udbytte på 90,0%. De fysiske egenskaber af det fremkomne produkt, det foreliggende stof nr. 11, var følgende:

30

(1) Smeltepunkt $64,0 - 65,0^\circ\text{C}$ (ved kapillarmetoden).

(2) Elementær analyse:

Fundet: C 77,80%, H 12,10%.

Beregnet for $\text{C}_{79}\text{H}_{144}\text{O}_8$: C 77,65%, H 11,89%.

35

(3) Infrarødt absorptionsspektrum (ved KBr-tabletmetoden):

Spektret er vist på fig. 14.

(4) Kernemagnetisk resonansspektrum af ^1H :

5 δ (i CDCl_3) ppm

0.82 - 0.93 (m) : $[-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_3, (12\text{H})],$

1.26 - 1.62 (m) : $[-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-, (120\text{H})],$

2.24 - 2.67 (m) : $[-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-, (8\text{H})],$

10

7.24 - 7.53 (m) : $[\text{Ar}-\text{H}, (3\text{H})],$

7.86 (s) : $[\text{Ar}-\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O}^- \\ \diagup \\ \text{O}^- \end{smallmatrix}, (1\text{H})].$

15 EKSEMPEL 12.

Syntese af 3,4-di-n-butyryloxybenzyliden-di-n-butyrat
(det foreliggende stof nr. 12).

20

I en 300 ml kolbe blev indført 10 g protocatechualdehyd og 46,3 g smørsyreanhydrid, og efter tilsætning af én dråbe koncentreret svovlsyre til blandingen blev kolben rystet i 10 minutter ved stuetemperatur, for at få en flydende reaktionsblanding af en rødbrun farve. Efter tilsætning af 200 ml ethylacetat til den flydende reaktionsblanding blev systemet ekstraheret fem gange med hver 80 ml af en vandig 1N opløsning af natriumbicarbonat til fjernelse af smørsyre indeholdt i den flydende reaktionsblanding. Efter vask af det organiske lag med en mættet vandig opløsning af natriumchlorid blev det varskede organiske lag tørret på vandfri natriumsulfat og affarvet ved behandling med aktive kul og underkastet inddampning under et reduceret tryk for at fjerne opløsningsmidlet. Remanensen blev underkastet yderligere destillation under reduceret tryk ved opvarmning til fjernelse af stadig tilbageværende smørsyreanhydrid, hvorved der fremkom et bleggult olieagtigt produkt i et udbytte på 97,4%. De fysiske egenskaber af det fremkomne olieagtige produkt var følgende:

35

(1) Elementær analyse:

Fundet: C 63,10%, H 7,40%.

Beregnet for $C_{23}H_{32}O_8$: C 63,29%, H 7,39%.

(2) Infrarødt absorptionsspektrum (ved NaCl-plademethoden):

Spektret er vist på fig. 15.

(3) Kernemagnetisk resonansspektrum af 1H : δ (i $CDCl_3$) ppm0.87 - 1.11 (m) : $[-\overset{|}{\underset{|}{C}}-CH_3, (12H)],$ 1.48 - 1.96 (m) : $[-\overset{|}{\underset{|}{C}}-CH_2-\overset{|}{\underset{|}{C}}-, (8H)],$ 2.27 - 2.60 (m) : $[-O-\overset{\overset{O}{||}}{C}-CH_2-, (8H)],$

7.15 - 7.46 (m) : [Ar-H, (3H)],

7.69 (s) : $[Ar-CH \begin{array}{l} \nearrow O- \\ \searrow O- \end{array}, (1H)].$

EKSEMPEL 13.

Syntese af 2,5-di-n-butyryloxybenzyliden-di-n-butyrat
(det foreliggende stof nr. 13).

Ved samme fremgangsmåde som i eksempel 12 med undtagelse af, at der anvendtes 2,5-dihydroxybenzaldehyd i stedet for proto-catechualdehyd fremkom et bleggult, olieagtigt produkt, det foreliggende stof nr. 13, i et udbytte på 97,5%. De fysiske egenskaber af produktet var følgende:

(1) Elementær analyse:

Fundet: C 63,50%, H 7,10%.

Beregnet for $C_{23}H_{32}O_8$: C 63,29%, H 7,39%.

(2) Infrarødt absorptionsspektrum (ved NaCl-plademethoden):

Spektret er vist på fig. 16.

(3) Kernemagnetisk resonansspektrum af ^1H :

δ (i CDCl_3) ppm.

5

0.86 - 1.11 (m) : $[-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_3, (12\text{H})]$,

1.47 - 1.97 (m) : $[-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-, (8\text{H})]$,

2.25 - 2.67 (m) : $[-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-, (8\text{H})]$,

10

7.12 - 7.37 (m) : $[\text{Ar}-\text{H}, (3\text{H})]$,

7.87 (s) : $[\text{Ar}-\text{CH} \begin{smallmatrix} \nearrow \text{O}^- \\ \searrow \text{O}^- \end{smallmatrix}, (1\text{H})]$.

15

EKSEMPEL 14.

Syntese af 2,3-di-n-butyryloxybenzyliden-di-n-butyrat
(det foreliggende stof nr. 14).

20

Ved samme fremgangsmåde som i eksempel 12 med undtagelse af, at der anvendtes 2,3-dihydroxybenzaldehyd i stedet for proto-catechualdehyd fremkom et bleggult, olieagtigt produkt, det foreliggende stof nr. 14, i et udbytte på 98,4%. De fysiske

25

(1) Elementær analyse:

Fundet: C 63,50%, H 7,20%.

Beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_8$: C 63,29%, H 7,39%.

30

(2) Infrarødt absorptionsspektrum (ved NaCl-plademetoden):

Spektret er vist på fig. 17.

(3) Kernemagnetisk resonansspektrum af ^1H :

δ (i CDCl_3) ppm

35

0.85 - 1.12 (m) : $[-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_3, (12\text{H})]$,

1.46 - 1.96 (m) : $[-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-, (8\text{H})]$,

2.23 - 2.67 (m) : $[-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-, (8\text{H})]$,

7.12 - 7.54 (m) : $[\text{Ar}-\text{H}, (3\text{H})]$,

7.87 (s) : $[\text{Ar}-\text{CH} \begin{smallmatrix} \nearrow \text{O}^- \\ \searrow \text{O}^- \end{smallmatrix}, (1\text{H})]$.

5 EKSEMPEL 15.

Syntese af 3,4-diacetoxymethyliden-dioctadecanoat
(det foreliggende stof nr. 15).

10

15

20

I en 100 ml kolbe blev indført 11,11 g 3,4-diacetoxymethylaldehyd og 27,55 g stearinsyreanhydrid, og efter opvarmning af blandingen til 80 - 85°C for at få en homogen opløsning blev der sat én dråbe koncentreret svovlsyre til opløsningen, og blandingen fik lov at reagere ved 80 - 85°C i 20 minutter under omrøring. Efter endt reaktion blev reaktionsblandingens opløst i 150 ml ethylacetat under opvarmning af reaktionsblandingens. De hvide, pulveragtige krystaller blev skilt fra reaktionsblandingens, efter at denne havde fået lov at afkøle, og blev opsamlet ved filtrering og tørret til dannelse af 27,64 g af et produkt i et udbytte på 71,50%.

Det fremkomne produkt viste følgende egenskaber:

25

(1) Smeltepunkt 75,0 - 76,0°C (ved kapillarmetoden).

(2) Elementær analyse:

Fundet: C 73,30%, H 10,70%.

Beregnet for $C_{47}H_{86}O_8$: C 73,01%, H 10,43%.

30

(3) Infrarødt absorptionsspektrum (ved KBr-tabletmetoden):

Spektret er vist på fig. 18.

(4) Kernemagnetisk resonansspektrum af 1H :

δ (i $CDCl_3$) ppm

35

0.81 - 0.93 (m) : $[-\overset{|}{\underset{|}{C}}-CH_3, (6H)],$

1.25 - 1.64 (m) : $[-\overset{|}{\underset{|}{C}}-CH_2-\overset{|}{\underset{|}{C}}-, (60H)],$

2.29 - 2.43 (m) : $[-\overset{\overset{O}{||}}{OC}-CH_2-, \text{ and } Ar-\overset{\overset{O}{||}}{OC}-CH_3, (10H)],$

7.16 - 7.44 (m) : $[Ar-H, (3H)],$

7.67 (s) : $[Ar-\overset{\overset{O-}{\diagup}}{C} \underset{\underset{H}{|}}{\overset{\overset{O-}{\diagdown}}{}}-, (1H)].$

EKSEMPEL 16.

5

Syntese af 3,4-diocetadecanoyloxybenzyliden-diacetat
(det foreliggende stof nr. 16).

10

15

20

25

30

35

I en 50 ml kolbe blev indført 10,2 g 3,4-diocetadecanoylbenzaldehyd og 15,5 g eddikesyreanhydrid, og efter opløsning af 3,4-diocetadecanoylbenzaldehydet i eddikesyreanhydrid ved opvarmning af blandingen til 60 - 70°C blev der sat én dråbe koncentreret svovlsyre til den fremkomne opløsning, og kolben blev rystet for at igangsætte reaktionen. Der skete en eksoterm reaktion til dannelsen af en ensartet reaktionsblanding af en blegbrun farve. Efter rystning af reaktionsblanding i 2 minutter blev reaktionsblanding afkølet til stuetemperatur, og 100 ml rensed vand blev sat til reaktionsblanding. De derved udskilte hvide, pulveragtige krystaller blev opsamlet ved filtrering og tørret til dannelsen af 11,73 g af et hvidt, pulverformet produkt i et udbytte på 99,8%. Produktet viste følgende egenskaber:

(1) Smeltepunkt: 81,0 - 82,0°C (ved kapillarmetoden).

(2) Elementær analyse:

Fundet: C 73,00%, H 10,60%.

Beregnet for $C_{47}H_{86}O_8$: C 73,01%, H 10,43%.

(3) Infrarødt absorptionsspektrum (ved KBr-tabletmetoden):

Spektret er vist på fig. 19.

(4) Kernemagnetisk resonansspektrum af 1H :

δ (i $CDCl_3$) ppm

0.82 - 0.94 (m) : $[-\overset{|}{\underset{|}{C}}-CH_3, (6H)],$

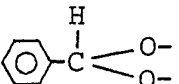
1.26 - 1.93 (m) : $[-\overset{|}{\underset{|}{C}}-CH_2-\overset{|}{\underset{|}{C}}-, (60H)],$

2.12 (s) : $[\text{C}_6\text{H}_4 - \overset{|}{\underset{|}{C}} - O - \overset{\overset{O}{||}}{\underset{|}{C}} - CH_3, (6H)],$

2.46 to 2.60 (m) : $[\text{C}_6\text{H}_4 - O - \overset{\overset{O}{||}}{\underset{|}{C}} - CH_2-, (4H)],$

5

7.16 - 7.46 (m) : [ -H, (3H)],

7.65 (s) : [ , (1H)].

10

PRÆPARAT-EKSEMPEL 1.

Fremstilling af pulverpræparat og kapselpræparat.

15

10 vægtdele 3,4-dipropionyloxybenzyliden-dipropionat (det foreliggende stof nr. 4), 15 vægtdele tung magniumoxid og 75 vægtdele lactose blev blandet ensartet, og blandingen blev pulveriseret til dannelselse af et pulverformet middel, og ved indkapsling af det pulverformede middel i kapsler fremkom et kapselpræparat.

20

PRÆPARAT-EKSEMPEL 2.

25

Fremstilling af et kornet middel.

45 vægtdele 3,4-didodecanoyloxybenzyliden-didodecanoat (det foreliggende stof nr. 5), 15 vægtdele stivelse, 16 vægtdele lactose, 21 vægtdele krystallinsk cellulose, 3 vægtdele polyvinylalkohol og 30 vægtdele vand blev blandet ensartet, og blandingen blev æltet godt.

30

Derefter blev den æltede blanding pulveriseret, formet til kornform og tørret. Det således tørrede materiale blev sigtet for at få et kornet præparat.

35

PRÆPARAT-EKSEMPEL 3.

Fremstilling af en injektionsvæske.

5 10 vægtdele 3,4-diacetoxybenzyliden-diacetat (det foreliggende stof nr. 1), 3 vægtdele benzylalkohol og 87 vægtdele af en vandig fysiologisk saltopløsning blev blandet under opvarmning, og den således opvarmede ensartede blanding blev steri-

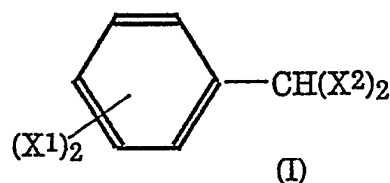
10 liseret til dannelse af en injektionsopløsning.

P a t e n t k r a v.

15

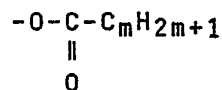
1. Dialkanoyloxybenzyliden-dialkanoat med formlen (I):

20



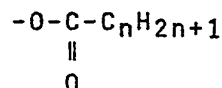
k e n d e t e g n e t ved, at X^1 betegner en gruppe

25



og X^2 betegner en gruppe

30

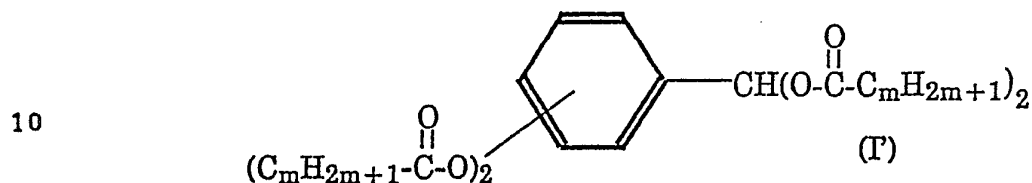


35

hvor m og n uafhængigt af hinanden betegner et helt tal fra 1 til 18, med det forbehold, at de to X^1 -grupper hverken er placeret i benzenringens 3- og 5-stillinger eller 3- og 4-stillinger, når m og n er 1.

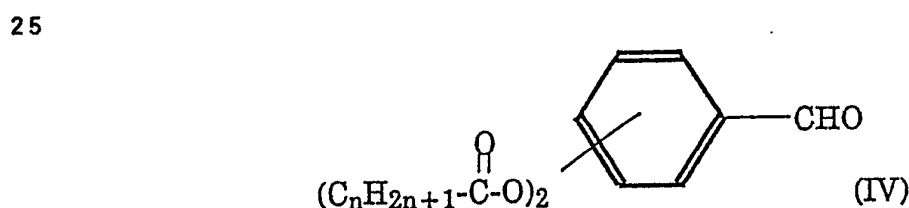
2. Dialkanoyloxybenzyliden-dialkanoat ifølge krav 1, k e n -
d e t e g n e t ved, at m og n er 1, med det forbehold, at
3,5- og 3,4-diacetoxybenzyliden-diacetater ikke er medtaget.

5 3. Fremgangsmåde til fremstilling af et dialkanoyloxybenzyliden-dialkanoat med formlen (I'):



hvor i m er et helt tal fra 1 til 18, k e n d e t e g n e t
ved, at et dihydroxybenzaldehyd omsættes med et alkansyreanhy-
15 drid med formlen $(C_mH_{2m+1}-CO)_2O$, hvor i m er et helt tal fra 1
til 18, under sådanne betingelser, at der opnås en forbindelse
med formlen (I').

4. Fremgangsmåde til fremstilling af et dialkanoyloxybenzyliden-dialkanoat med formlen (I) ifølge krav 1, hvor i m og n er
20 forskellige, k e n d e t e g n e t ved, at et dihydroxyben-
zaldehyd omsættes med et alkansyreanhydrid med formlen
 $(C_nH_{2n+1}-CO)_2O$, hvor i n er et helt tal fra 1 til 18, under så-
danne betingelser, at der opnås et derivat med formlen (IV):



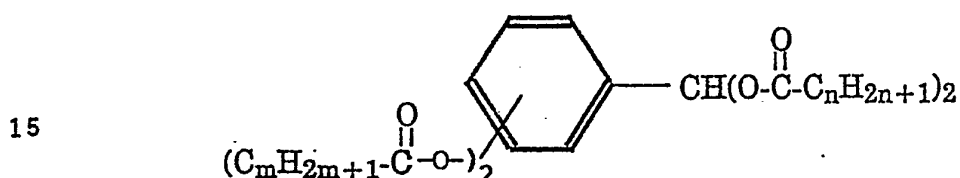
30 og at derivatet med formlen (IV) omsættes med et alkansyrean-
hydrid med formlen $(C_mH_{2m+1}-CO)_2O$, hvor i m er et helt tal fra
1 til 18, og m er forskellig fra n.

35 5. Fremgangsmåde ifølge krav 3 eller 4, k e n d e t e g n e t
ved, at reaktionen udføres med opvarmning og i nærværelse af
kaliumhydroxid, natriumhydroxid eller natriumacetat.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 3 eller 4, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionen udføres i nærværelse af svovlsyre, saltsyre eller salpetersyre.

5 7. Fremgangsmåde ifølge krav 3 eller 4, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionen udføres under omrøring eller rystning.

8. Farmaceutisk middel i enhedsdosisform, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en dosis, der er effektiv til behandling af inflammatorisk sygdom, af et dialkanoyloxybenzyliden-dialkanoat med formlen:



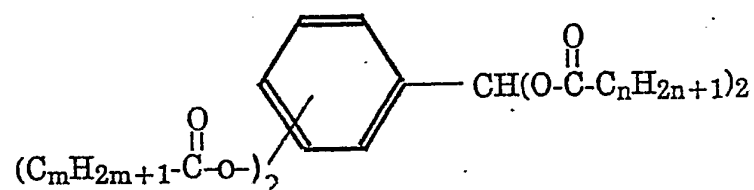
hvor i m og n uafhængigt af hinanden betegner et helt tal fra 1 til 18, og en farmaceutisk acceptabel bærer.

20

9. Farmaceutisk middel ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved, at m og n er 1.

10. Dialkanoyloxybenzyliden-dialkanoat med formlen:

25



30

hvor i m og n uafhængigt af hinanden betegner et helt tal fra 1 til 18, til anvendelse som et antiinflammatorisk middel.

35

FIG. 1

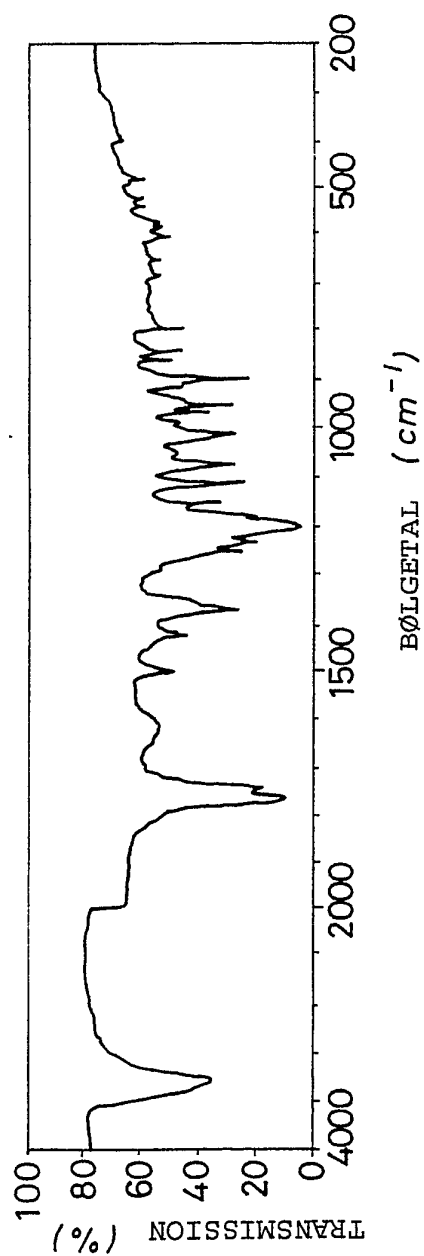


FIG. 2

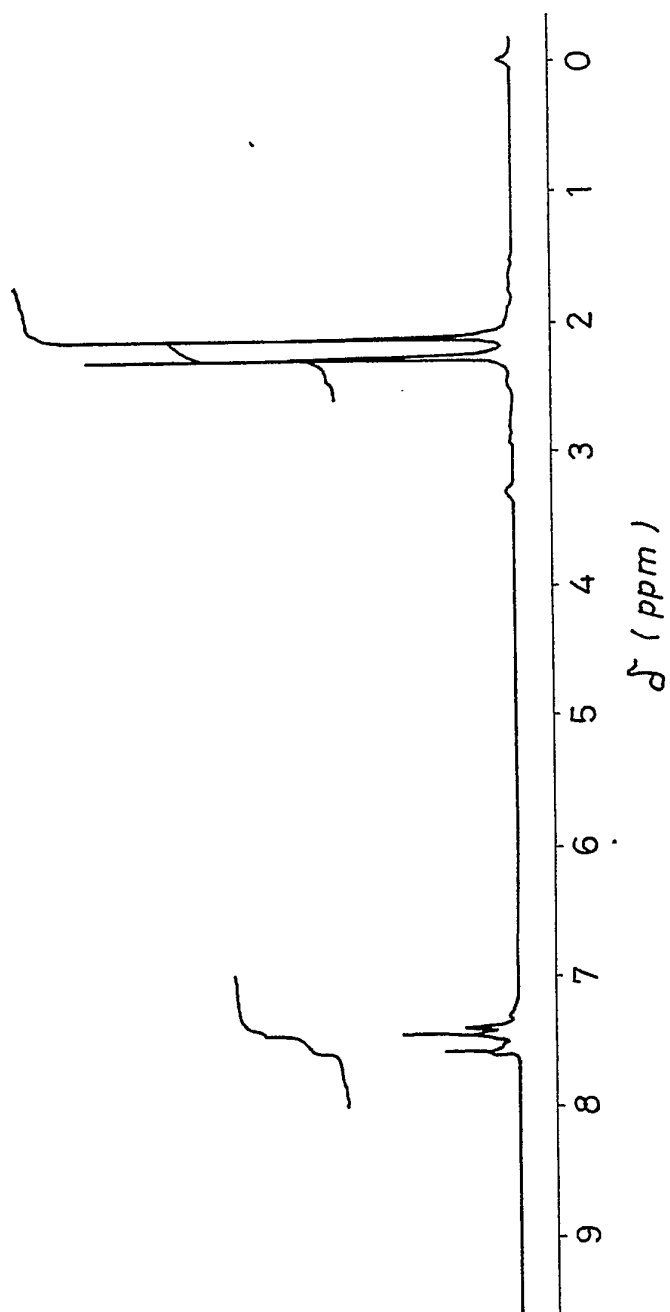


FIG. 3

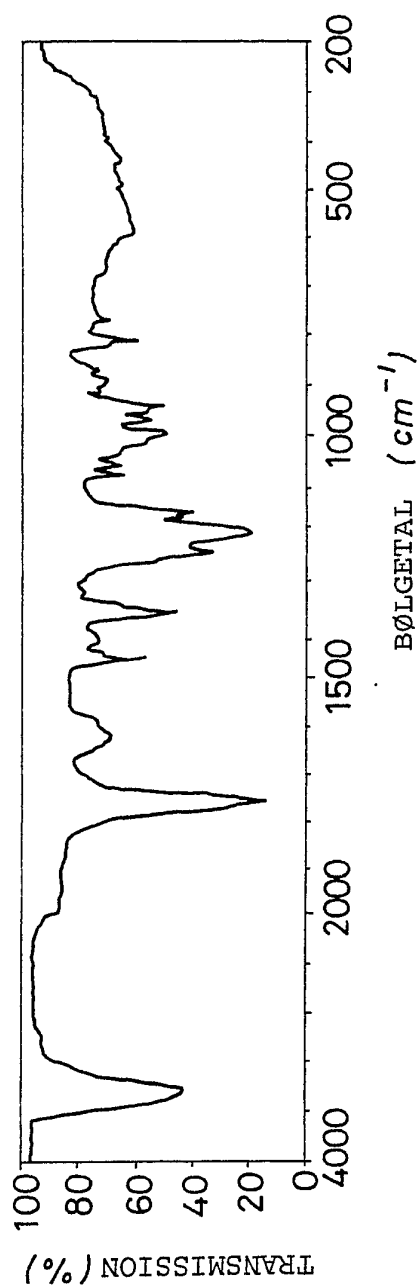


FIG. 4

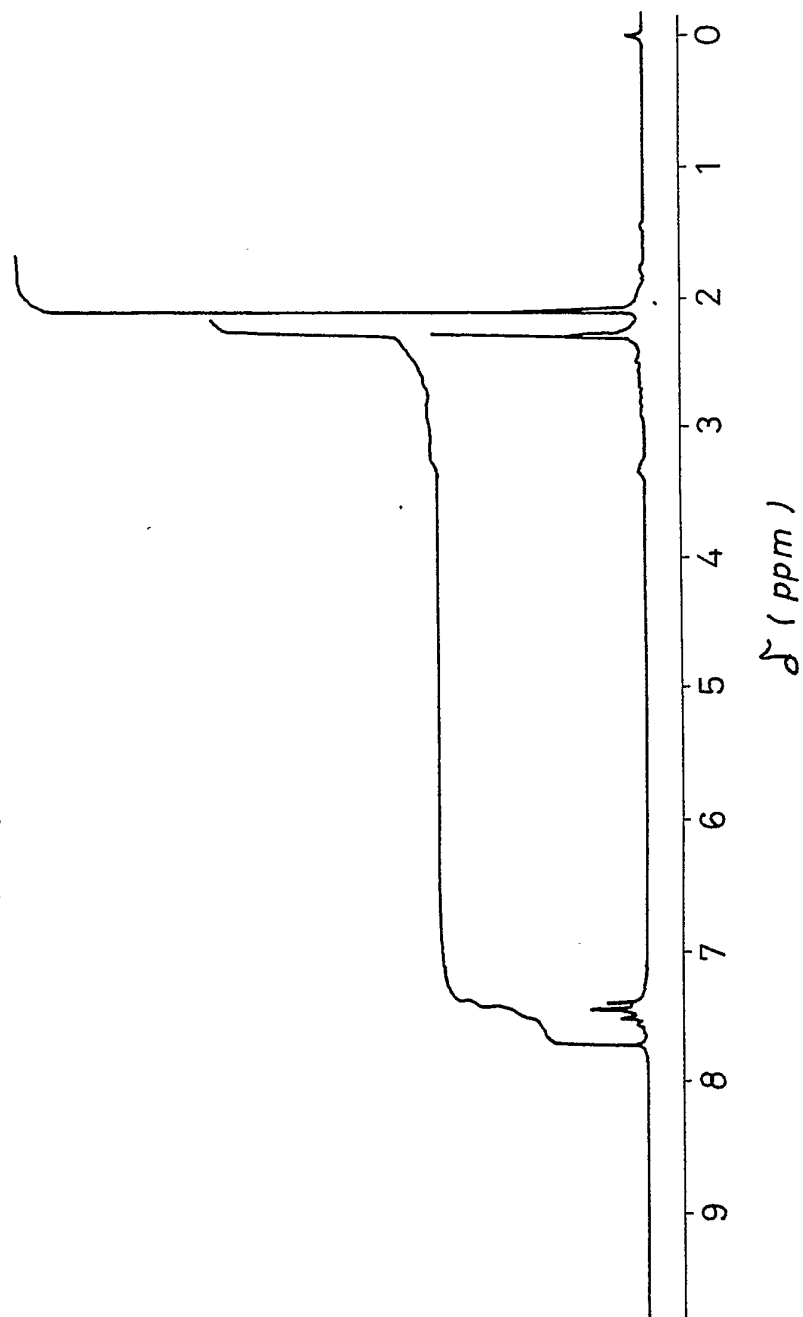


FIG. 5

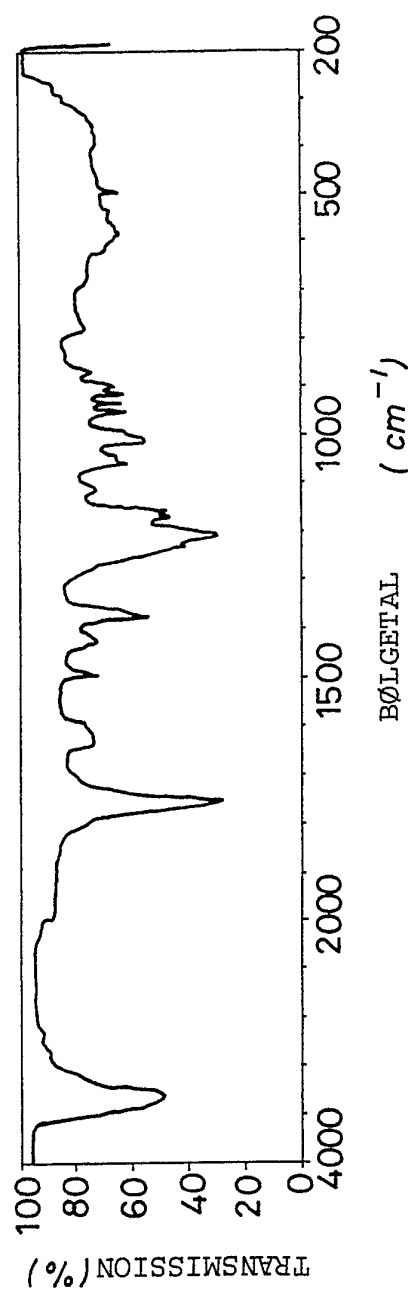


FIG. 6

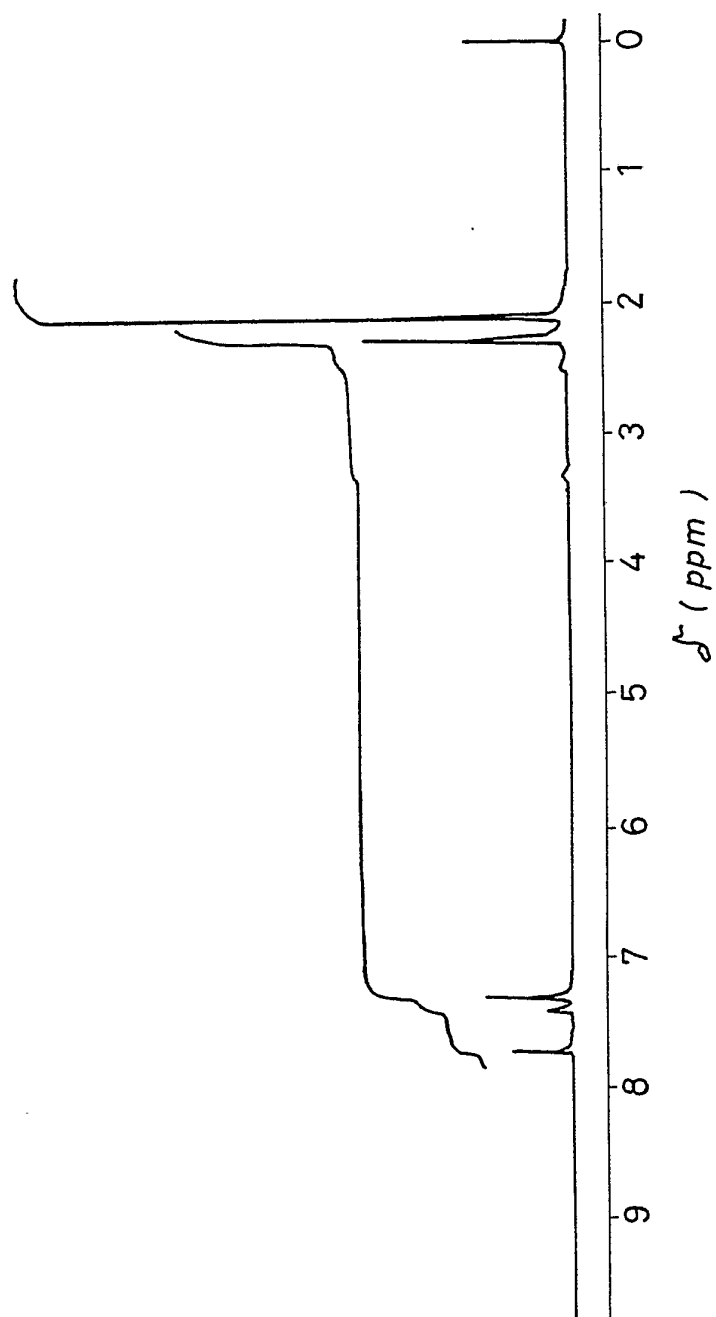


FIG. 7

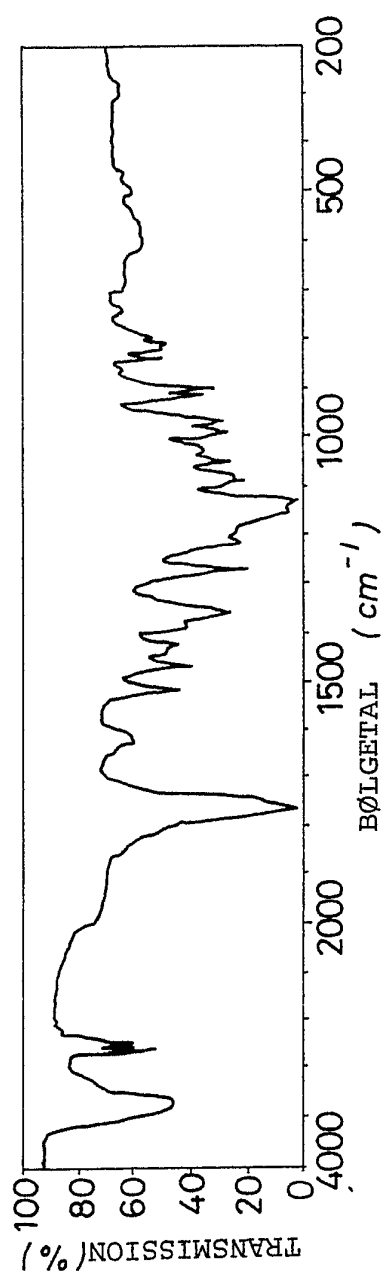


FIG. 8

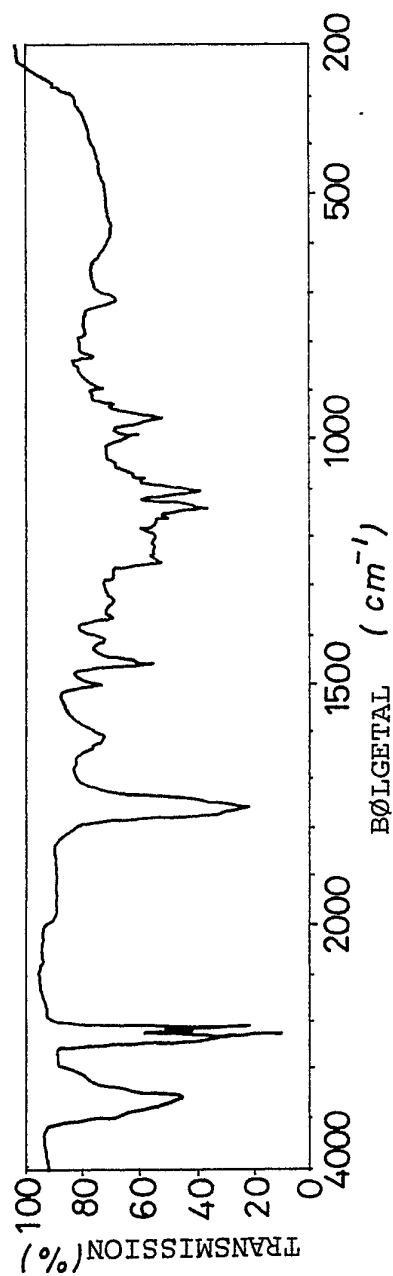


FIG. 9

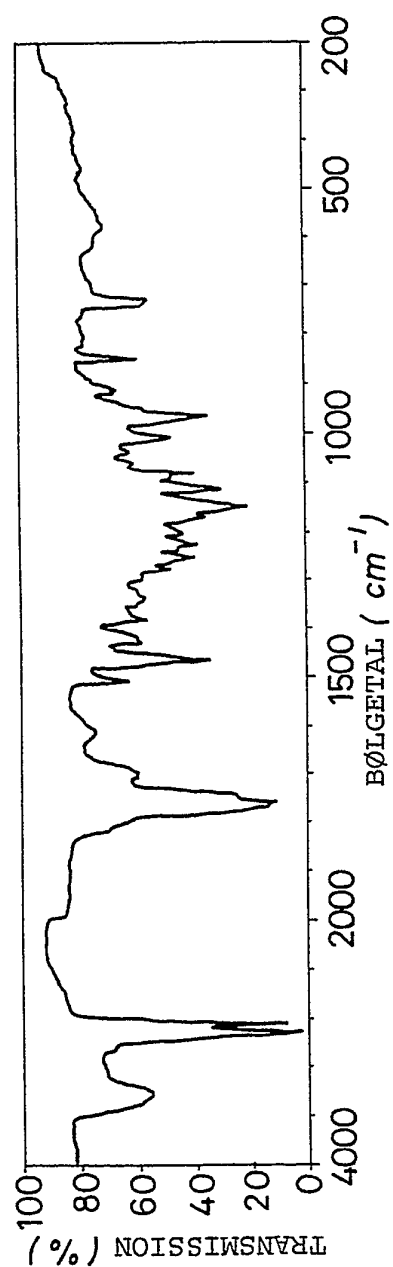


FIG. 10

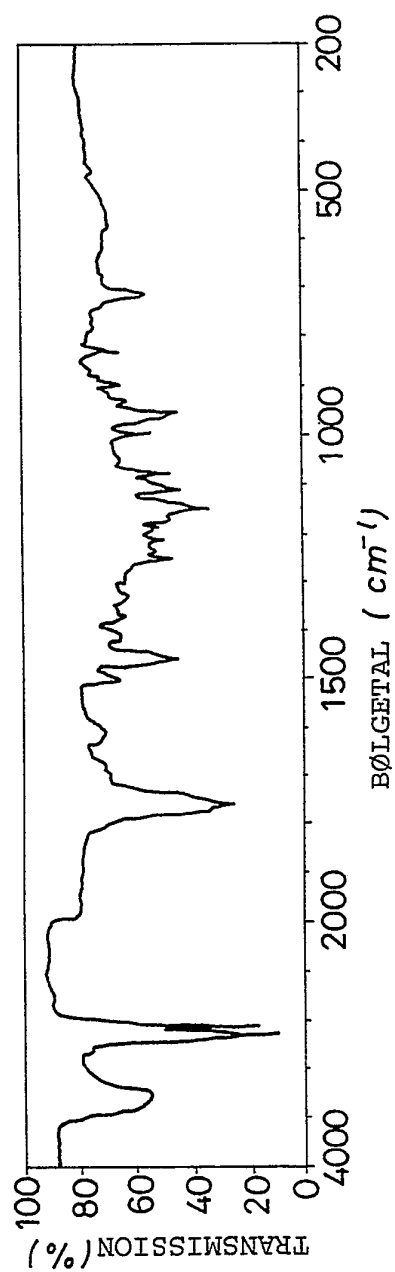


FIG. 11

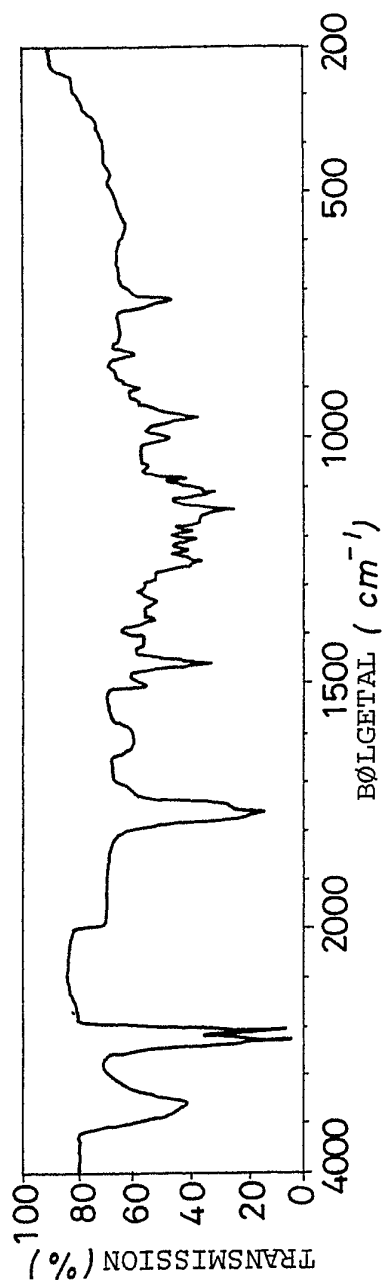


FIG. 12

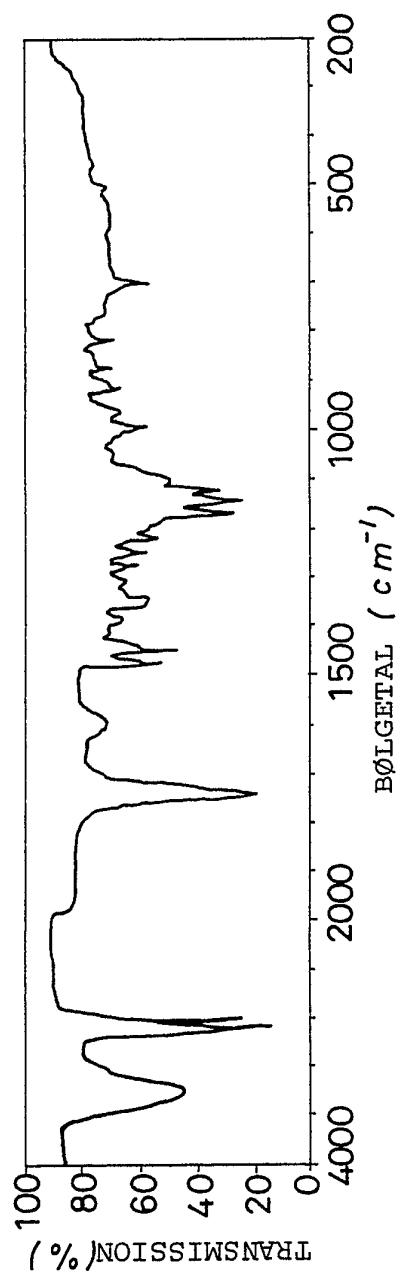


FIG. 13

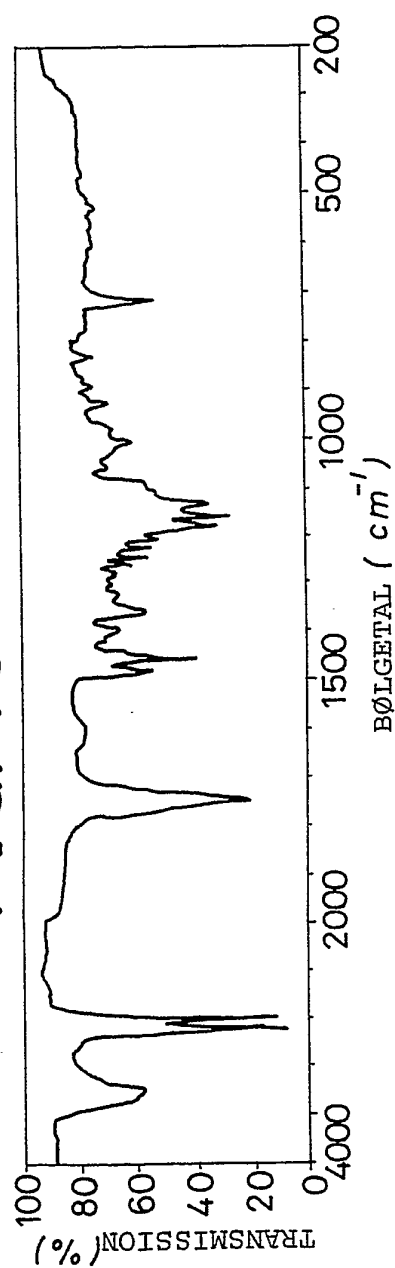


FIG. 14

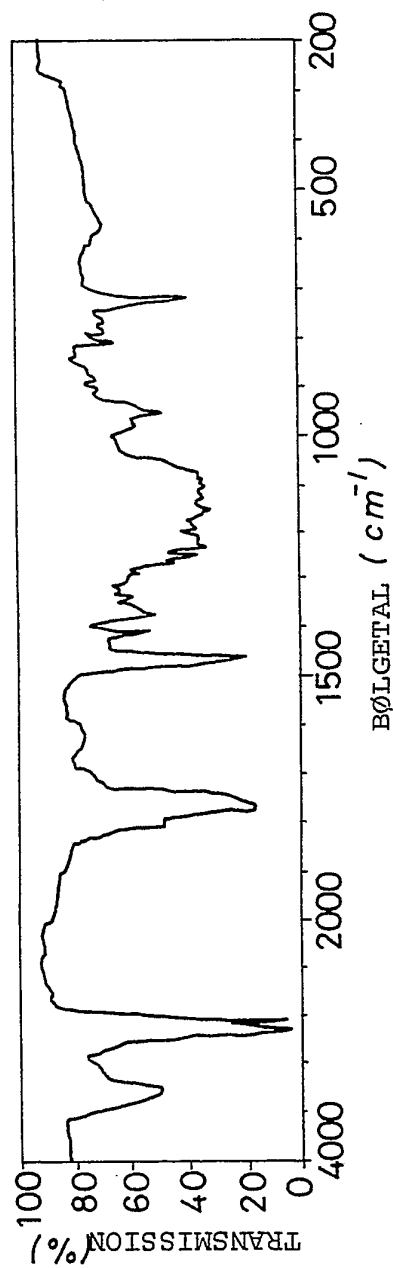


FIG. 15

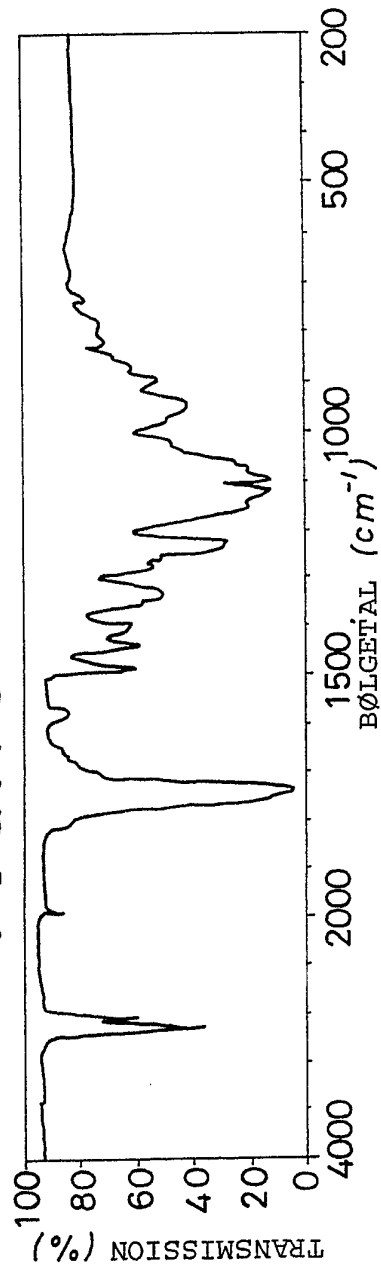


FIG. 16

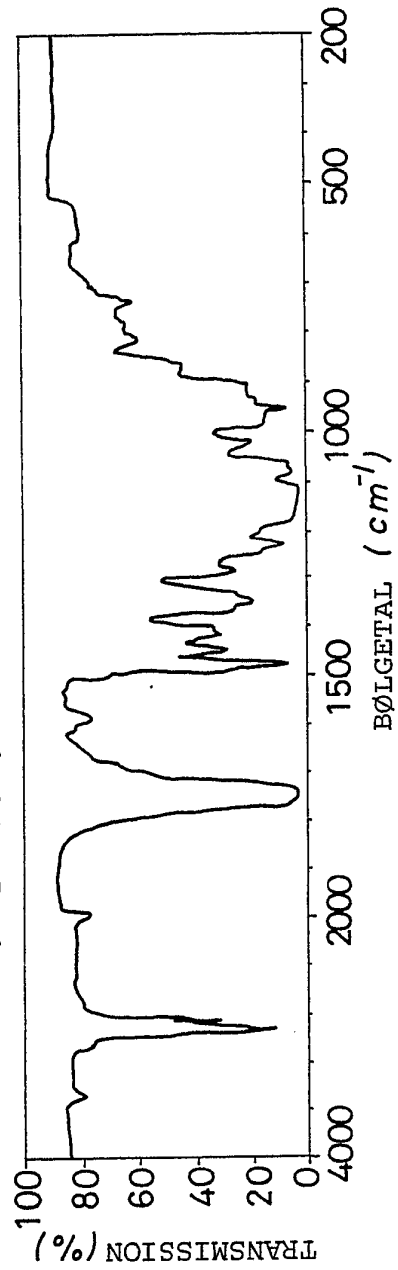


FIG. 17

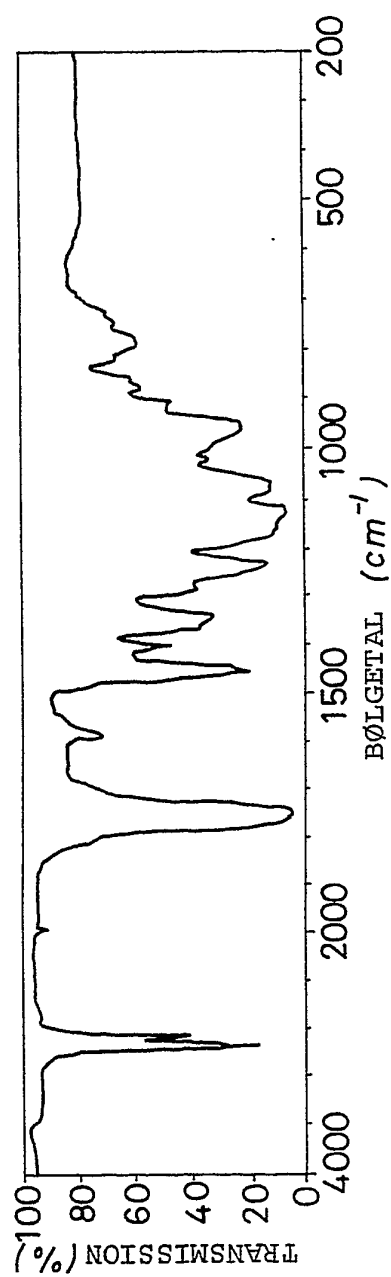


FIG. 18

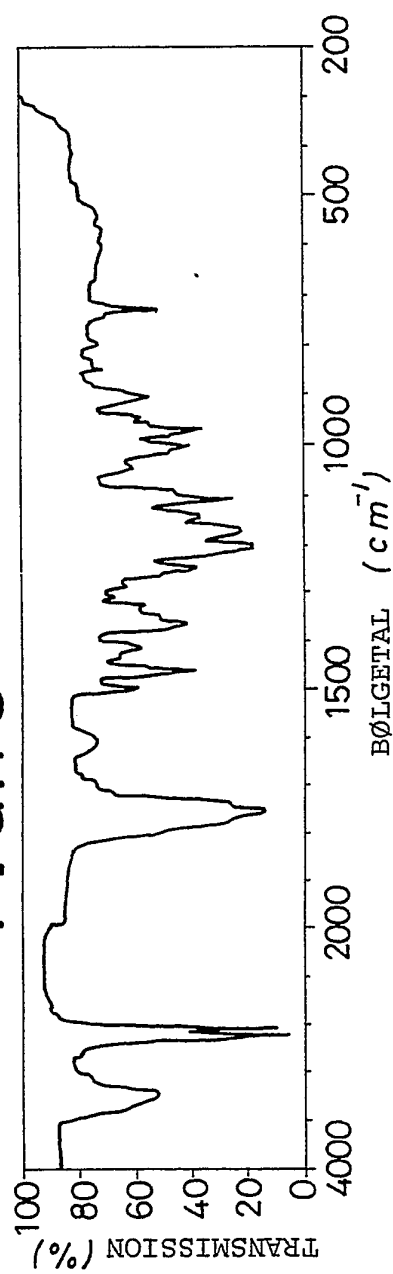


FIG. 19

