

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 144703 B

DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

---

- (21) Ansøgning nr. 1447/78 (51) Int.Cl.<sup>3</sup> C 07 H 19/16
- (22) Indleveringsdag 31. mar. 1978
- (24) Løbedag 31. mar. 1978
- (41) Alm. tilgængelig 3. okt. 1978
- (44) Fremlagt 17. maj 1982
- (86) International ansøgning nr. -
- (86) International indleveringsdag -
- (85) Videreførelsesdag -
- (62) Stamansøgning nr. -
- (30) Prioritet 2. apr. 1977, 2714883, DE
- (71) Ansøger BASF AKTIENGESELLSCHAFT, 6700 Ludwigshafen, DE.
- (72) Opfinder Hans Peter Albrecht, DE: Ludwig Friedrich, DE: Frank  
Zimmermann, DE.
- (74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Hofman-Bang & Boutard.
- 

- (54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af ikke-glycosidiske theophyllin-sukker-derivater.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte, ikke-glycosidiske theophyllin-sukker-derivater med den i kravet angivne almene formel I, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne.

Til behandling af forøget indhold af fedt i blodet anvendes i terapien overvejende clofibrat. Dette stof fører dog til en leverforstørrelse (hepatomegalie), jf. R. Howe: "Hypolipidaemie Agents" i "Advances in Drug Research", bind 9, s. 7, Academic Press 1974. Det har nu vist sig muligt at fremstille forbindelser, der er clofibrat overlegne i deres lipid- og kolesterol-sænkende egenskaber, og som ikke fører til en forandring af leveren.

I betragtning som acetaliske og ketaliske beskyttelsesgrupper til cis-stillede, nabostillede hydroxylgrupper kommer som angivet sådanne, som har op til 5 carbonatomer. Særligt egnet er isopropylidengruppen.

Fremstillingen af de hidtil ukendte forbindelser af theophyllin og sukkerderivatet med den i kravet angivne formel II sker i nærværelse af en base i et dipolært aprotisk opløsningsmiddel ved cirka 50 - 150°C. Som base, der fortrinsvis anvendes i en mængde ækvivalent med mængden af sukkerderivat, kommer især følgende i betragtning: natriumhydrogencarbonat, natriumcarbonat, natriumhydroxid, natriumhydrid, kaliumhydrogencarbonat, kaliumcarbonat, kaliumhydroxid og bariumhydroxid. Som opløsningsmiddel egner sig dimethylformamid, dimethylsulfoxid, acetonitril, ethylen-glycoldimethylether og tetrahydrofuran.

De som udgangsmateriale anvendte sukker-derivater fremstilles ved selektiv mesylering eller tosylering af den reaktive primære hydroxylgruppe efter F. Cramer: "Methods in Carbohydrate Chemistry", bind II, s. 244, Academic Press, 1963, og påfølgende omsætning med det tilsvarende syrechlorid eller -anhydrid på sædvanlig måde.

De hidtil ukendte forbindelser har gode lipidsænkende egenskaber. De er derfor værdifulde lægemidler til behandling af forstyrrelser af fedtstofskiftet.

Den lipidsænkende virkning blev eftervist i analogi med kendte fremgangsmåder eller Wahlefeld i Bergmeyer: Methoden der enzymatischen Analyse, bind 11, Verlag Chemie, Weinheim, 1974; Allain et al. (Clin. Chem. 20, 470, 1974) og Roeschlau et al. (Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12, 226, 1974) på normal- og hyperlipæmiske rotter i kort- og langtidsundersøgelser. Clofibrat tjente som sammenligningsforbindelse.

T A B E L

Nr. Eks.	Stof	Behandlings- tid (dage)	Serumtri- glycerid- sænkning, procent
1 4	Methyl-5-desoxy-5-(theophyl-7-yl)- β-D-ribofuranosid	7	40,9
2 2 f	Methyl-5-desoxy-5-(theophyl-7-yl)- 2,3-di-O-nicotinoyl-β-D-ribofuranosid	7	46,5
3 2 e	6-desoxy-6-(theophyl-7-yl)-3,5-di- O-clofibrinyl-1,2-O-isopropyliden- α-D-glucofuranosid	3	26,1
4 2 c	6-desoxy-6-(theophyl-7-yl)-1,2-O- isopropyliden-3,5-di-O-nicotinoyl- α-D-glucofuranosid	3	71,4
5 1	Methyl-6-desoxy-6-(theophyl-7-yl)- 2,3,4-tri-O-nicotinoyl-α-D-gluco- pyranosid	3	79,2
6	Clofibrat	3	0,2
7	Clofibrat	7	4,6

Som tabellen viser, sænker forbindelserne tydeligt serumtriglyceriderne i den normal-lipæmiske rotte ved en dosis på 160 mg/kg p.o. såvel efter 3 som efter 7 dages behandling.

I disse undersøgelser viser de ifølge eksempel 1 og 2c fremstillede forbindelser sig som de mest virksomme forbindelser.

Derudover forhindrer de hidtil ukendte stoffer en af fructose induceret stigning af serumtriglyceridet, mens clofibrat kun er i stand til at behandle denne virkning til at begynde med. Yderligere fører behandlingen med de hidtil ukendte stoffer - i modsætning til clofibrat - hverken til en stigning af indholdet af alkaliske phosphataser i blodet eller til en stigning af leverens vægt.

De hidtil ukendte forbindelser er godt tålelige. Ved en dosering på op til 160 mg/kg p.o. pr. dag kunne der ikke iagttages nogle neurotoxiske symptomer. Clofibrat bevirker i denne dosis tydelige symptomer.

De hidtil ukendte forbindelser har altså gode serumtriglyceridsænkende egenskaber, udviser ingen hepatotoksiske bivirkninger og er godt tålelige. De kan derfor anvendes som terapeutica til hyperlipoprotæmi.

De omhandlede stoffer kan anvendes i en dosis på 0,2 - 2 g pr. person pr. dag. Som applikationsformer egner sig safter, kapsler, tabletter, drageer og lignende.

#### EKSEMPEL 1

17,4 g (50 mmol) methyl-6-0-toluensulfonyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid i 200 ml pyridin tilsættes under omrøring ved 0°C 35,5 g (250 mmol) nicotinsyrechlorid. Derefter omrøres reaktionsblandingen 18 timer ved rumtemperatur under udelukkelse

se af fugt. Under iskøling tilsættes 100 ml methanol. Efter 30 minutters forløb fordeles reaktionsblandingen ved stuetemperatur mellem vand og chloroform. Det organiske lag vaskes med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, tørres over natriumsulfat og inddampes. Den efter medinddampning med toluen tilbageblivende rest udkrystalliseres af methylenchlorid/diethylether. Man opnår 25,9 g methyl-2,3,4-tri-O-nicotinoyl-6-O-toluensulfonyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid.

6,3 g (35 mmol) vandfri theophyllin i 200 ml dimethylformamid tilsættes under en nitrogenatmosfære under omrøring 0,9 g (37,5 mmol) natriumhydrid. Derefter tilsættes 23,2 g (35 mmol) 2,3,4-tri-O-nicotinoyl-6-O-toluensulfonyl-methyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid. Reaktionsblandingen omrøres under nitrogen i 16 timer ved 90 - 100°C. Derefter inddampes der i vakuum. Resten fordeles mellem chloroform og vand, og den organiske fase vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og inddampes. Resten renses ved kromatografi på en silicagel-søjle (eluering med methylenchlorid/methanol 15:1) eller ved omkrystallisation. Man opnår 14,75 g (63 pct.) methyl-6-desoxy-6-(theophyl-7-yl)-2,3,4-tri-O-nicotinoyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid, smp. = 130 - 133°C (methylenchlorid/diethylether).

$C_{32}H_{29}N_7O_{10}$  (671,6) Beregnet: C 57,22 - H 4,35 - N 14,59  
Fundet : C 57,1 - H 4,5 - N 14,6.

#### EKSEMPEL 2

Analogt med eksempel 1 opnås der ud fra methyl-6-O-toluensulfonyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid (17,4 g, 50 mmol) og clofibrinsyrechlorid (58,3 g, 250 mmol) efter sædvanlig oparbejdning og kromatografi på en silicagel-søjle (eluering med methylenchlorid/methanol 15:1) 42 g (90 pct.) methyl-2,3,4-tri-O-clofibrinyl-6-O-toluensulfonyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid på amorf

form. Ud fra 8,1 g (45 mmol) theophyllin og 42 g (45 mmol) methyl-2,3,4-tri-O-clofibrinyl-6-O-toluensulfonyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid opnår man analogt med eksempel 1 efter søjle-kromatografi på silicagel (eluering med methylenchlorid/methanol 15:1) 16 g (38 pct.) methyl-6-desoxy-6-(theophyl-7-yl)-2,3,4-tri-O-clofibrinyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid, smp.: 137 - 140°C (diethylether).

$C_{44}H_{47}Cl_3N_4O_{13}$  (946) Beregnet: C 55,85 - H 5,01  
Cl 11,24 - N 5,92  
Fundet : C 55,7 - H 5,0  
Cl 11,5 - N 5,8.

Analogt med eksempel 1 og 2 fremstilles i omtrent samme udbytte:

(a) Methyl-6-desoxy-5-(theophyl-7-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid, smp.: 173 - 176°C (methylenchlorid/diethylether/hexan).

$C_{20}H_{26}N_4O_{10}$  (482,4) Beregnet: C 49,79 - H 5,42 - N 11,61  
Fundet : C 49,7 - H 5,4 - N 11,6.

(b) Methyl-6-desoxy-6-(theophyl-7-yl)- $\alpha$ -D-glucopyranosid, smp.: 198 - 200°C (methylenchlorid (spor af methanol)/diethylether/hexan).

$C_{14}H_{20}N_4O_7$  (356,3) Beregnet: C 47,19 - H 5,66 - N 15,72  
Fundet : C 47,5 - H 5,9 - N 15,7

(c) 6-desoxy-6-(theophyl-7-yl)-1,2-O-isopropyliden-3,5-di-O-nicotinyl- $\alpha$ -D-glucofuranosid, amorf.

$C_{28}H_{28}N_6O_9$  (592,4) Beregnet: C 56,77 - H 4,76 - N 14,19  
Fundet : C 56,7 - H 4,9 - N 14,0

- (d) 6-desoxy-6-(theophyl-7-yl)-1,2-0-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranosid, smp.: 94 - 100°C (methylenchlorid/diethylether/hexan).

$C_{16}H_{22}O_7N_4$  (382,4) Beregnet: C 50,25 - H 5,80 - N 14,66  
Fundet : C 50,4 - H 6,0 - N 14,7

- (e) 6-desoxy-6-(theophyl-7-yl)-3,5-di-0-clofibrinyl-1,2-0-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranosid, amorft.

$C_{36}H_{40}Cl_2N_4O_{11}$  (775,6) Beregnet: C 55,74 - H 5,20 - N 7,22 -  
Cl 9,14  
Fundet : C 55,8 - H 5,3 - N 7,2 -  
Cl 9,2

- (f) Methyl-5-desoxy-5-(theophyl-7-yl)-2,3-di-0-nicotinoyl- $\beta$ -D-ribofuranosid, smp.: 187 - 189°C (methylenchlorid/diethylether).

$C_{25}H_{24}N_6O_8$  (536,5) Beregnet: C 55,97 - H 4,51 - N 15,67  
Fundet : C 55,9 - H 4,8 - N 15,3

- (g) Methyl-5-desoxy-5-(theophyl-7-yl)-2,3-di-0-clofibrinyl- $\beta$ -D-ribofuranosid, smp.: 153 - 155°C (methylenchlorid/diethylether/hexan).

$C_{33}H_{36}N_4O_{10}Cl_2$  (719,6) Beregnet: C 55,08 - H 5,04 - N 7,79  
Cl 9,85  
Fundet : C 55,2 - H 5,1 - N 7,6  
Cl 10,0

- (h) Ethyl-6-desoxy-6-(theophyl-7-yl)-2,3,4-tri-0-nicotinoyl- $\alpha$ -D-glucofuranosid, amorft.

$C_{33}H_{31}N_7O_{10}$  (685,6) Beregnet: C 57,80 - H 4,56 - N 14,30  
Fundet : C 57,6 - H 4,8 - N 14,3

- (i) Methyl-6-desoxy-6-(theophyl-7-yl)-2,3,4-tri-0-benzoyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid, smp.: 124-127°C.

$C_{35}H_{32}N_4O_{10}$  (668,6) Beregnet: C 62,87 - H 4,82 - N 8,38  
Fundet : C 62,9 - H 4,9 - N 8,3.

#### EKSEMPEL 3

Afacetylering af 4,8 g (10 mmol) methyl-6-desoxy-6-(theophyl-7-yl)-2,3,4-tri-0-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid (eksempel 2 (a)) med methanolisk  $NH_3$  (2 timer, rumtemperatur), inddampning af reaktionsopløsningen og kromatografi af resten på silicagel (eluering med methylenchlorid/methanol 7:1) og krystallisation fra methylenchlorid/methanol/ether/hexan giver 2,9 g (81%) methyl-6-desoxy-6-(theophyl-7-yl)- $\alpha$ -D-glucopyranosid (jf. eksempel 2 (b)).

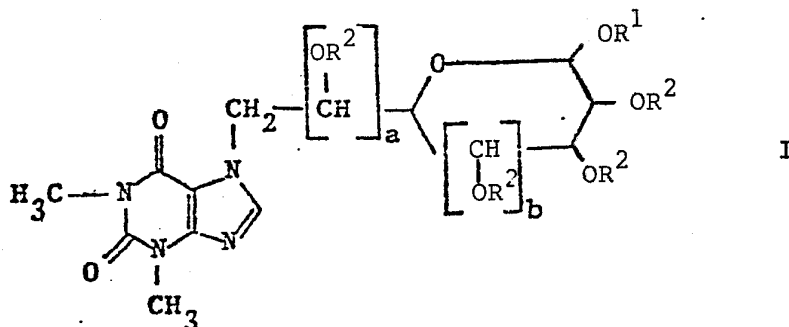
#### EKSEMPEL 4

Analogt med eksempel 1 opnås ud fra 54 g (300 mmol) theophyllin og 107,3 g (300 mmol) methyl-2,3-0-isopropyliden-6-0-toluensulfonyl- $\beta$ -D-ribofuranosid efter søjlekromatografi (eluering med methylenchlorid/methanol 20:1) 90 g methyl-5-desoxy-5-theophyl-7-yl)-2,3-0-isopropyliden- $\beta$ -D-ribofuranosid. Efter afspaltning af isopropylidenbeskyttelsesgruppen med 0,5 N HCl i 800 ml methanol/vand 1:1 (48 timer, rumtemperatur), neutralisering med basisk ionbytter, inddampning og kromatografisk rensning af resten over silicagel (eluering med methylenchlorid/methanol 10:1) opnår man 43 g (44 pct.) methyl-5-desoxy-(theophyl-7-yl)- $\beta$ -D-ribofuranosid, smp.: 182 - 184°C (methanol).

$C_{13}H_{18}N_4O_6$  (326,0) Beregn.: C 47,85 - H 5,56 - N 17,17  
Fundet : C 48,0 - H 5,6 - N 17,2

P a t e n t k r a v :

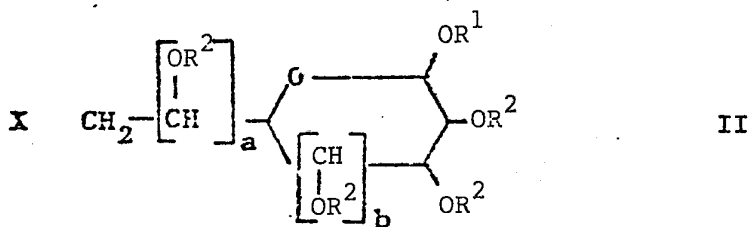
Analogifremgangsmåde til fremstilling af ikke-glycosidiske theophyllin-sukker-derivater med formelen I



hvori  $R^1$  betegner en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer,

$R^2$  betegner et hydrogenatom, en alifatisk acylgruppe med 1-4 carbonatomer, en benzoyl-, nicotinoyl- eller clofibrylgruppe, idet dog to nabostillede grupper  $R^1$  og/eller  $R^2$  også kan betegne en acetalisk eller ketalisk beskyttelsesgruppe med op til 5 carbonatomer, især isopropyliden, og

a og b er tallene 0 eller 1, idet dog a og b ikke er ens, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter theophyllin med et sukker-derivat med formelen II



hvori X betegner en reaktionsdygtig eller nukleofob gruppe, fortrinsvis en methansulfonyl- eller toluensulfonylgruppe, og  $R^1$ ,  $R^2$ , a og b har den i det foregående angivne betydning, hvorefter man eventuelt fraspalter acylgrupper eller acetaliske eller ketaliske beskyttelsesgrupper.

Fremdragne publikationer: