

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT**

(11) **150859 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: **2862/78**

(51) Int.Cl.⁴ **C 07 H 23/00**

(22) Indleveringsdag: **26 jun 1978**

(41) Alm. tilgængelig: **31 dec 1978**

(44) Fremlagt: **06 jul 1987**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **30 jun 1977 US 811794**

(71) Ansøger: ***SMITHKLINE BECKMAN CORPORATION; Philadelphia, US**

(72) Opfinder: **David Taylor *Hill; USBlaine Mote *Sutton; USIvan *Lantos; US**

(74) Fuldmægtig: **Firmaet Chas. Hude**

(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af auranofin**

(56) Fremdragne publikationer

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af auranofin, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte. Fremgangsmåden er baseret på anvendelsen af en vis række guldkomplekser som midler til fremstilling af forskellige sukker-thio(triethylphosphin)guldkomplekser herunder auranofin. Forbindelserne er bis(triethylphosphin)guld(I⁺) salte. Chloridet og bromidet er de mest anvendte, men enhver stabil anion kan være tilstede i saltet.

- 10 Auranofin er et oralt aktivt antiarthritisk middel, som er nyttigt til mennesker (J. Med. Chem., 15, 1095 (1972), US-patent nr. 3.635.945.

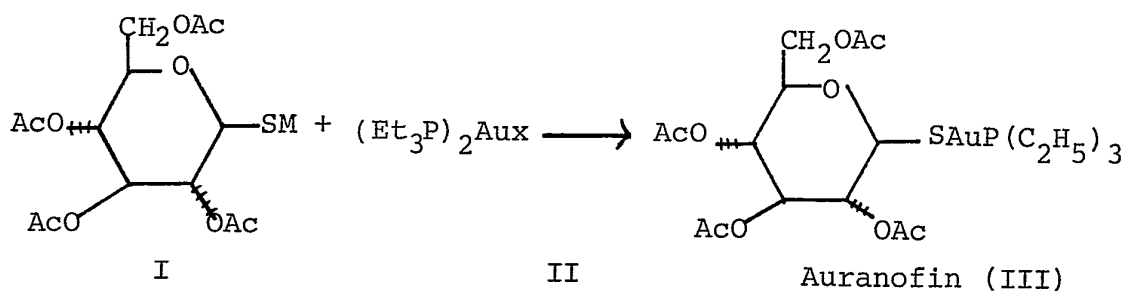
Ifølge disse litteratursteder fremstilles auranofin og dets ligeartede forbindelser ved reaktion af et alkalimetalsalt af en 1-thio- β -D-glucopyranose med et trialkylphosphinguldhalogenid. Reaktionen af bis-(triethylphosphin)guldsalte med thiosukkerarter menes at være uventet.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er fordelagtig sammenlignet med den kendte fremgangsmåde, fordi den er mere miljøvenlig, idet brugen af disulfider undgår brug af ildelugtende merkaptoforbindelser.

Bis-tertiærephosphinguldsalte (II nedenfor i fremgangsmåde A) har uventet vist sig at være meget reaktionsdygtige og kan i kendte reaktioner med fordel anvendes i stedet for tertiær phosphinguldchlorid eller bromid. Bisphosphinguldkomplekserne, der anvendes ifølge opfindelsen, kan desuden indgå i reaktioner, hvori det tilsvarende monophosphinguldkompleks enten ikke kan reagere eller reagerer langsomt. Hovedfordelen ved bisphosphinguldkomplekserne er, at de er opløselige i hydroxyliske opløsningsmiddelsystemer, såsom vandig ethanol, hvori monophosphinguldkomplekserne har ringe praktiske anvendelser på grund af lav opløselighed. Af denne grund står forskellige syntetiske anvendelser af bisphosphinguldsalte nu til rådighed.

Illustrerende for opfindelsen er følgende:

A.



hvor Ac er acetyl;

M, X og R er som ovenfor nævnt, idet R fortrinsvis er 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosylthio, d.v.s. det symmetriske disulfid som giver auranofin (III).

Reaktionerne ifølge opfindelsen udføres ved at lade den sukkerholdige thioforbindelse (I) og det bistertiære phosphinguldsalt (II) reagere i et opløsningsmiddel, hvori reaktionsdeltagerne er opløselige. Disse opløsningsmidler kan være et almindeligt halogeneret kulbrinteopløsningsmiddel, som tetrachlorkulstof, chloroform, methylenchlorid, acetone, dioxan, ethylæter, dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, dimethylcarbonat, benzenoide opløsningsmidler, lavere alkanoler, såsom methanol, ethanol eller isopropanol samt vandige blandinger af organiske opløsningsmidler, som er blædbare med vand. De hydroxyliske opløsningsmidler, såsom vandig methanol eller ethanol, anvendes mest bekvemt, når M er en kation, især en uorganisk kation, såsom de foretrukne natrium eller kaliumioner. Når M er således, at forbindelse I er et disulfid, anvendes mest bekvemt halogenerede kulbrinter, såsom methylenchlorid.

Reaktionen udføres indenfor et temperaturinterval, der afhænger af reaktionsdygtigheden af reaktionsdeltagerne, opløsningsmidlet og størrelsen af partiet. Fra 0°C for de vandige alkoholiske blandinger op gennem omgivelsernes temperaturer til 75°C kan anvendes i fra en halv time til flere dage afhængende af reaktionsdygtigheden af udgangsmaterialet og reaktionsbetingelserne. Når der anvendes et organisk opløsningsmiddel, f.eks. sammen med et disulfid, anvendes mest bekvemt et temperaturinterval fra omgivelsernes temperatur op til kogepunktet af reaktionsblandingen i fra nogle timer til 4 dage. Til praktiske formål er temperaturer fra 0 til 50°C mest anvendelige.

Sukkerthiosaltene (I, hvor M er kation) er også velkendt og bringes fortrinsvis til at reagere med bis(triethylphosphin)guldchlorid eller bromid i vandig ethanol eller isopropanol. Natrium- og kaliumsaltene foretrækkes. Disse kan anvendes som isolerede udgangsmaterialer eller udvikles in situ i reaktionsmedierne. Den fordelagtige anvendelighed af bisposphinguldsaltene til forskellige reaktioner er stort set en følge af opløseligheden af bis(triethylphosphin)guldsaltene i vandig alkohol.

Disulfiderne (I, hvor M er en organisk thiomolekyl) er også velkendt,

og bis(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyl) disulfid er det mest nyttige til fremstilling af auranofin.

De følgende eksempler illustrerer opfindelsen. Alle temperaturer er i $^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 1.

Opløsninger af 1,66 g (0,012 mol) kaliumcarbonat i 20 ml vand, 5,3 g (0,011 mol) 2-(2,3,4,6-terta-O-acetylglukopyranosyl)thiopseudurinstof hydrobromid i 30 ml vand og 5,15 g (0,011 mol) bis(triethylphosphin)-guld(I⁺)chlorid i 30 ml vand, blev sammenblandet trinvis ved 0°C . Efter at den omrørte blanding havde opvarmet sig til stuetemperatur, blev den ekstraheret med chloroform (4 x 50 ml). De forenede ekstrakter blev vasket med vand (2 x 30 ml), tørret (magniumsulfat), filtreret og filtratet koncentreret under reduceret tryk til dannelse af 6,7 g olie. Søjlekromatografi (silicagel, chloroform) af olien gav efter krystallisation af ethanol 3,1 g (42%) S-triethylphosphinguld-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio- β -D-glukopyranosid, smeltepunkt 104 til 108°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (1% methanol) = $-54,2^{\circ}$.

Eksempel 2.

En chloroformopløsning (25 ml) af 1,2 g (2,6 mmol) bis(triethylphosphin)guldchlorid og 2,0 g (2,6 mmol) bis(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-Glukopyranosyl)disulfid [Methods in Carbohydrate Chemistry, bind 2, 436 (1963)] blev omrørt i 4 dage ved stuetemperatur, og opløsningsmiddel blev fjernet ved reduceret tryk. Kromatografi af remanensen (silikagel, benzol-kloroform 0 til 100°) gav efter omkrystallisation af methanol-vand, auranofin, smeltepunkt 105 til 107°C $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = $-52,1^{\circ}$ (1% methanol).

Eksempel 3.

En pyridinopløsning (100 ml) af 35 g (0,096 mol) 2,3,4,6-terta-O-acetyl-1-thio- β -D-glukopyranose [Methods in Carbohydrate Chemistry bind 4, 436 1963]] og 28 g (0,10 mol) triphenylmethylchlorid blev omrørt ved stuetemperatur i 12 timer. Opløsningen blev filtreret og pyridinet fjernet ved reduceret tryk. Remanensen blev opløst i en chloroform (350 ml), vasket med vand (5 x 100 ml) og chloroformopløsningen tørret i magniumsulfat. Opløsningsmidlet blev fjernet ved reduceret tryk og remanensen opløst i methanol og afkølet til dannelse af 17 g

(29%), krystalinsk 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-S-trityl-1-thio- β -D-glucopyranose, smeltepunkt 177 til 179°C, $[\alpha]_D^{25}$ (1% methanol) = -37,8°.

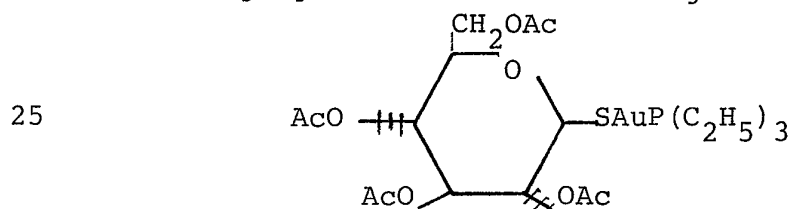
5 En methanolopløsning (30 ml) af 0,84 g (4,9 mmol) sølvnitrat og 3,0 g (4,9 mmol), 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-trityl-1-thio- β -D-glukopyranose, blev omrørt ved 35°C i 30 minutter. Opløsningen blev fortyndet til 100 ml med æter og afkølet til -20°C natten over. Det fremkomne bundfald blev fjernet ved filtrering, vasket med æter og tørret til
10 dannelsen af 1,94 g (83%), 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-S-sølv-1-thio- β -D-glukopyranose, smeltepunkt 123 til 128°C.

En methanolopløsning (35 ml) af 1,94 g (4,1 mmol), 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-S-sølv-1-thio- β -D-glukopyranose og 4,1 mmol bis(triethyl=
15 phosphin)guldbromid, omrøres ved stuetemperatur i en time. Efter filtrering afdampes opløsningsmidlet i vakuum. Resanen renses over silikagel med chloroform til dannelsen af auranofin.

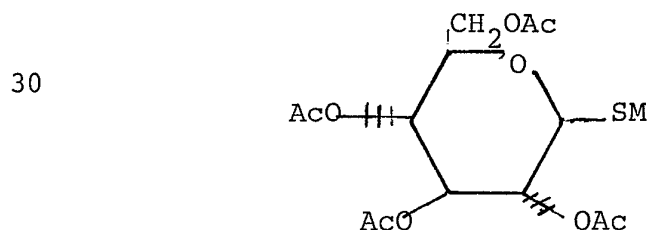
P a t e n t k r a v

20 -----

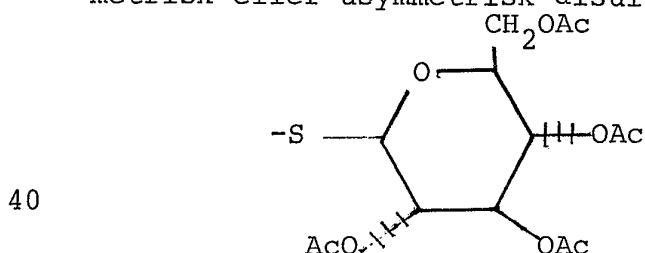
1. Fremgangsmåde til fremstilling af auranofin med formelen



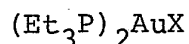
kendteget ved, at en forbindelse med formelen



hvor M er en kation af kalium, natrium, ammonium, bly, sølv, kobber
35 eller S-R, hvor R er en sukker- eller hydrocarbonmolekyldel med symmetrisk eller usymmetrisk disulfid, eller



og Ac er acetyl, omsættes med en forbindelse med formelen

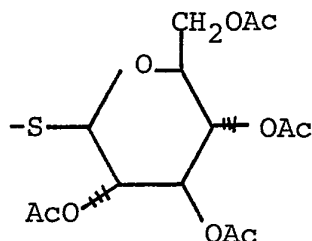


hvor X er en anion af chlorid, bromid, iodid, nitrat, thiocyanat, perchlorat, bortetrafluorid eller trifluoracetat, i et opløsningsmiddel, som er indifferent overfor reaktionsdeltagerne, og hvori reaktionsdeltagerne er opløselige.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at M er kalium eller natrium, og X er chlorid eller bromid.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at opløsningsmidlet er vandig methanol eller ethanol, og reaktionen udføres ved ca. 0°C til omgivelsernes temperatur.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at M er



og X er chlorid eller bromid.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at opløsningsmidlet er kloroform eller methylenchlorid, og at reaktionstemperaturen er fra stuetemperatur og op til reaktionsblandingens kogepunkt.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af auranofin, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes et bis(tertiær) phosphinguldsalt med formelen $(\text{Et}_3\text{P})_2\text{AuX}$ som udgangsmateriale.