



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 795486

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 20.04.78 (21) 2607697/23-04

(23) Приоритет

(32) 21.04.77

(31) 789603

(33) США

Опубликовано 07.01.81 Бюллетень № 1

Дата опубликования описания 10.01.81

(51) М. Кл.³

С 07 Н 5/10 // .
А 61 К 31/70

(53) УДК 547.455.07
(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Дэвид Тейлор Хилл, Блэйн Моут Саттон
(США)
и Иван Лантос
(Канада)

(71) Заявитель

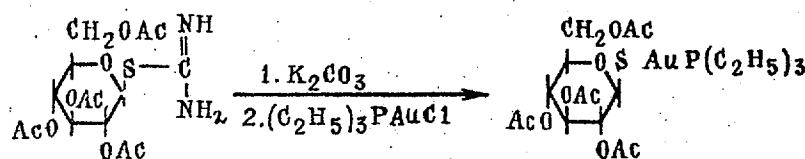
Иностранная фирма
"Смитклайн Корпорейшн"
(США)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АУРАНОФИНА

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения ауранофина, который является активным терапевтическим противоартритным средством, применяемым для лечения человека.

Известен способ получения ауранофина, заключающийся в том, что S=(2,

3,4,6-тетра-0-ацетилглюкопиранозил), тиопсевдомочевина гидробромид растворяют в воде вместе с карбонатом калия, после чего проводят взаимодействие его с хлористым триэтилфосфином золота в этаноле, на холоду (-10°С) по следующей схеме:



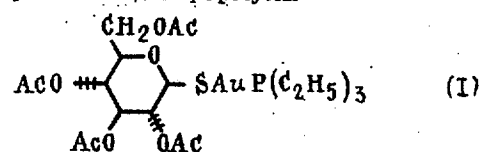
Исходную псевдотиомочевину получают, в свою очередь, из бромистого сахара и тиомочевины, а затем осуществляют гидролиз псевдотиомочевины до тиола и взаимодействие последнего in situ с хлоридом фосфина золота [1].

Недостатком известного способа является многостадийность процесса и малая доступность исходного сырья. Целью изобретения является упрощение процесса.

Поставленная цель достигается путем использования реакционноспособного бромида сложного эфира 2,3,4,6-

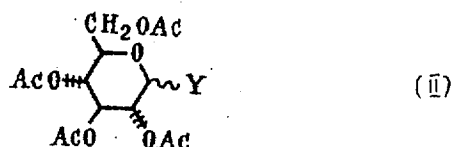
тетра-0-ацетил-глюкопиранозила, сульфиды натрия или калия и осуществление процесса в двухфазной системе.

Способ осуществляют в одну стадию. Предлагается способ получения ауранофина общей формулы I



где Ac - ацетильная группа, заключающийся в том, что производное

2,3,4,6-тетра-0-ацетилглюкопиранозил общей формулы



где Ac - означает ацетильную группу, а у-атом брома, подвергают взаимодействию с сульфидом натрия или калия и хлоридом триэтилфосфина золота в двухфазной системе растворителей, состоящей из галогенированного углеводорода и воды. Наиболее предпочтительным вариантом является использование в качестве галогенированного углеводорода метилхлорида и исходного соединения формулы (II), где Y - α-бром.

Реакцию удобней всего осуществлять путем взаимодействия приблизительно эквимольных количеств реакционно-способного сложного эфира 2,3,4,6-тетра-0-ацетил-α-D-глюкопиранозила, реакционноспособного галогенида триэтилфосфинзолота и сульфида натрия или калия.

Условия реакции не являются критическими, но наиболее целесообразно осуществлять реакцию приблизительно при комнатной температуре с перемешиванием в течение 0,5-6 ч до полного завершения реакции. Можно применять нагрев с обратным холодильником, но он не дает заметных преимуществ, а в случае применения растворителей с высокой температурой кипения температура реакции должна быть ограничена температурой приблизительно 75°C.

Продукт реакции выделяют обычными приемами. Например, органический слой отделяют, промывают и выпаривают, получают требуемый неочищенный ауранофин, который затем очищают методом хроматографии или фракционной кристаллизации.

Пример 1. Смесь 1,2 г (5 моль) моногидрата сульфида натрия в 20 мл воды добавляют к смеси 2,0 г (5 моль) бромида 2,3,4,6-тетра-0-ацетил-α-D-глюкопиранозила и 1,7 г (5 моль) хлорида триэтилфосфинзолота в 20 мл хлороформа и 20 мл воды. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч слой разделяют. Хлороформный слой промывают, высушивают над сульфатом магния, отфильтровывают и фильтрат упаривают при пониженном давлении, при этом получают маслянистый неочищенный ауранофин. Его пропускают через алюминиевую (Вельма) колонку с применением в качестве элюента хлороформа и получают твердый ауранофин, который затем перекристаллизовывают из смеси этанола и воды. Получают твердое белое вещество, т.пл. 99-

102°C. $[\alpha]_D^{25}$ (1%-ный метанол) = -52,4°. Выход 96%-ного продукта составляет 2,75 г.

В результате замены на сульфид калия получают аналогичный продукт. Хлороформ может быть заменен метилхлоридом.

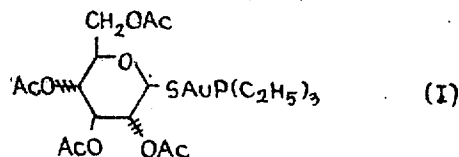
Пример 2. Хлороформный раствор (25 мл) 1,0 г (1,5 моль) бис-[[триэтилфосфин] золота] сульфида, полученного путем взаимодействия сульфида натрия с двумя мольэквивалентами триэтилфосфинхлорида в смеси хлороформа и воды, и 0,6 г (1,5 моль) 2,3,4,6-тетра-0-ацетилглюкопиранозилбромида перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают над силикагелем с применением бензола и эфира (0→50%).

Полученный продукт кристаллизуют из смеси метанола и воды и получают ауранофин, т.пл. 109-111°C $[\alpha]_D^{25}$ (1%-ный метанол) = -53,3°. Выход 100%-ного продукта составляет 0,8 г.

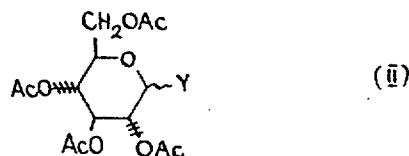
Согласно другому варианту можно добавить бромид в хлороформе к смеси хлороформа и воды, применяемой для получения бис-сульфида без отделения сульфида.

Формула изобретения

1. Способ получения ауранофина формулы (I)



где Ac - ацетильная группа, путем взаимодействия реакционноспособного производного 2,3,4,6-тетра-0-ацетилглюкопиранозила с хлоридом триэтилфосфина золота и солью щелочного металла, отличающийся тем, что, с целью упрощения процесса в качестве производного 2,3,4,6-тетра-0-ацетилглюкопиранозила используют соединение формулы



где Ac означает ацетильную группу, а у-атом брома, в качестве соли щелочного металла - сульфид натрия или калия и процесс ведут в двухфазной системе растворителей состоящей из галогенированного углеводорода и воды.

2. Способ по п.1, отличающийся в том, что в качестве галогенированного углеводорода используют метиленхлорид.

3. Способ по п.1, отличающийся в том, что в качестве соеди-

нения формулы (II) используют соединения, где у - является α - бромом.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Патент США № 3635945, кл. 260-210, опублик. 1972 (прототип).

Составитель В.Криворучко
Редактор Н.Потапова Техред Н.Ковалева Корректор В.Синицкая
Заказ 9491/7 Тираж 406 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д.4/5
Филиал ППП "Патент", г.Ужгород, ул.Проектная, 4