



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 67386

C (45) Patentti al. 5. luvun 11 §:n 1985
Patent meddelat

(51) Kv. lk. / Int. Cl.³ C 07 H 13/08

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	801472
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	07.05.80
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	07.05.80
(41) Tulit julkaistuksi — Blivit offentlig	22.12.80
(44) Nähtävölkälpänon ja kuuljulkaleun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.11.84
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	21.06.79
Sveitsi-Schweiz(CH) 5808/79	

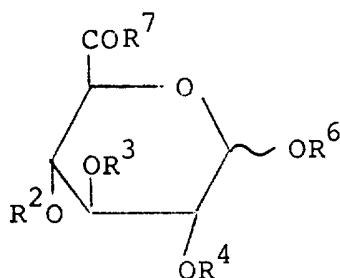
(71) F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Grenzacherstrasse 124-184, CH-4002 Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)

(72) Werner Bollag, Basel, Pierre-Charles Wyss, Muttentz, Sveitsi-Schweiz(CH)

(74) Oy Kolster Ab

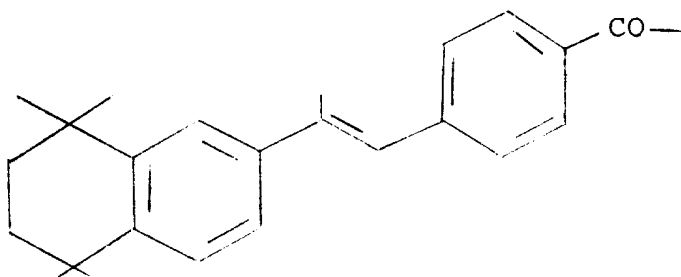
(54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käytettävien sokerijohdannaisien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara sockerderivat

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien terapeuttisesti käytettävien sokerijohdannaisien valmistamiseksi, joiden kaava on:



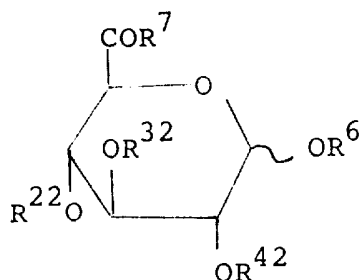
I

jossa R² on vety tai alempi alkanoyyli; R³ ja R⁴ on vety, alempi alkanoyyli tai tähde R⁶; R⁶ on tähde, jonka kaava on:



ja R^7 on alempi alkoksi.

Ensisijaisen yhdisteryhmän muodostavat yhdisteet, joiden kaava on:



Ib

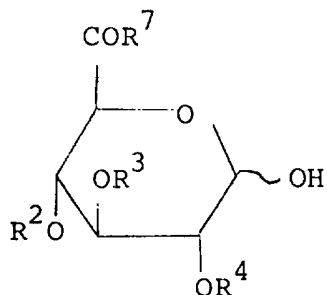
jossa R^{22} , R^{32} ja R^{42} ovat alempia alkanoyylejä ja R^6 :lla ja R^7 :llä on edellä mainittu merkitys.

Näistä yhdisteistä erityisen ensisijaisia ovat yhdisteet, joissa R^7 on metoksi.

Sanonta "alempi" alkanoyyli tai alkoksi" tarkoittaa lähinnä ryhmiä, joissa on enintään 7 C-atomia. Esimerkkejä alemmista alkanoyyliryhmistä ovat asetyyli, propionyyli, butyryyli. Esimerkkejä alemmista alkoksiryhmistä ovat metoksi, etoksi, propoksi ja butoksi.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

yhdisteen, jonka kaava on:



II-1

annetaan reagoida hapon R^6OH tai sen reaktiokkyisen johdannaisen kanssa vettä tai happoa sitovan aineen läsnäollessa.

Hapon R^6OH reaktiokykyisenä johdannaisena tulevat kysymyseen erityisesti halogenidit, esim. kloridi. Keksinnön mukainen reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti neutraalissa liuottimessa. Esimerkkejä liuottimista ovat eetterit, esim. dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; tai vesi; tai niiden seokset. Esimerkkejä tähän reaktioon soveltuvista emäksistä ovat orgaaniset emäkset kuten pyridiini, sen homologit ja epäorgaaniset emäkset kuten alkalimetallikarbonaatit. Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti lämpötilojen ollessa välillä 0° - huoneen lämpötila.

Lähtöaineita voidaan valmistaa esimerkeissä selostetulla tai vastaavalla tavalla.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat arvokkaita lääkevalmisteksissa käytettävänä vaikutusaineina, esim. kasvaimien käsittelyä, erityisesti paikallisesti aplikoituna. Niitä voidaan lisäksi käyttää aknen ja hilsetystaudin käsittelyyn ja tulehduksellisten ja allergisten ihotautien käsittelyyn. Erityisesti yhdisteiden siedettävyyden on erityisen hyvä, esim. paikallisesti aplikoituina ne eivät ärsytä ihoa.

Yhdisteiden kasvaimia ehkäisevää vaikutusta kokeiltiin hiirillä, joiden nahkaan oli synnytetty ihosyyliä käsittelemällä dimetyylibentsantraseenilla ja krotonöljyllä. Antamalla kaavan I mukaisia yhdisteitä seurattiin ihosyylien surkastumista. Koetulokset ovat saatavissa taulukosta I.

Taulukko I

Yhdiste	Annos	Ihosyyliä läpimitan pienentyminen (%)
A	0,1	-25
B	0,1	-57

A: Metyyli-2,3,4-tri-O-asetyyli-1-O- β -D-(E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftyyli)-propenyli- β -D-glukopyraaniuronaatti

B: Metyyyli-2,3,4-tri-O-asetyyli-1-O- β -D-glukopyraaniuronaatti

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on käyttöä lääkeaineina, esim. farmaseuttisina preparaateina. Systeemiseen käyttöön tarkeitettuja valmisteita voidaan valmistaa esim. siten, että kaavan I mukaista yhdistettä lisätään vaikuttavana aineosana myrkyttömien, neutraalien, sellaisissa valmisteissa tavallisesti käytettävien kiinteiden tai nestemäisten kantajien joukkoon. Aineita voidaan antaa sisäisesti tai parenteraalisesti. Sisäisesti aplikoitavaksi soveltuvat esimerkiksi tablettien, kapselien, lääkerakeiden, siirappien, suspensioiden, liuosten ja lääkepuikkojen muodossa olevat aineet. Parenteraaliseen antoon soveltuvat ruiske- tai pisto-liuoksina olevat aineet.

Annoksia, joina menetelmän mukaisia tuotteita annetaan, voidaan vaihdella riippuen käyttötavasta ja antotiestä samoin kuin potilaiden tarpeista.

Menetelmän mukaisia tuotteita voidaan antaa noin 0,01 - noin 5 mg päivittäin yhtenä tai useampana annoksena. Ensisijaisena antomuotona ovat kapselit, jotka sisältävät noin 0,1 mg - noin 1,0 mg vaikutusainetta.

Valmisteet voivat sisältää neutraaleja tai myöskin farmakodynaamisesti aktiivisia lisäaineita. Tabletit tai rakeet esim. voivat sisältää monenlaisia sideaineita, täyteaineita, kantaja-aineita tai laimennusaineita. Nestemäiset valmisteet voivat olla esimerkiksi steriilin, veden kanssa sekoittuvan liuoksen muodossa. Kapselit voivat sisältää vaikutusaineen ohella lisäksi täyteainetta tai paksunnosainetta. Lisäksi läsnä voi olla makua parantavia lisäaineita, samoin kuin tavallisia säilöntä-, stabilointi-, kosteudensäilytys- ja emulgointiaineina käytettäviä aineita, edelleen myös suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi, puskureita ja muita lisäaineita.

Edellä mainitut kantaja-aineet ja laimennusaineet voivat olla orgaanisia tai epäorgaanisia aineita, esimerkkeinä vesi, gelatiini, maitosokeri, tärkkelys, magnesiumstearaatti, talkki, arabikum, polyalkyleeniglykolit ja näiden kaltaiset aineet. Edellytyksenä on, että kaikki preparaattien valmistuksessa käytettävät apuaineet ovat myrkyttömiä.

Paikalliseen aplikointiin menetelmän mukaisia tuotteita on tarkoituksenmukaisinta käyttää salvoina, tinktuuroina, voiteina, liuoksina, pesunesteinä, suihkeina, suspensioina ja näiden kaltaisina valmisteina. Ensisijaisia ovat salvat ja voiteet samoin kuin liuokset. Näitä paikallisesti käytettäväksi tarkoitettuja valmisteita voidaan valmistaa siten, että menetelmän mukaisia tuotteita sekoitetaan vaikuttavana aineosana myrkyttömien, neutraalien, paikalliseen hoitoon soveltuvien, sellaisissa valmisteissa tavallisesti käytettävien kiinteiden tai nestemäisten kantaja-aineiden joukkoon.

Paikallisesti käytettäväksi soveltuvat tarkoituksenmukaisimmin noin 0,01 - noin 0,3 prosenttiset, lähinnä 0,02-0,1-prosenttiset liuokset, sekä noin 0,05 - noin 5-prosenttiset, lähinnä noin 0,05 - noin 1-prosenttiset salvat tai voiteet.

Valmisteisiin on mahdollisesti voitu lisätä antioksidanttia, esim. tokoferolia, N-metyyli γ -tokoferamiinia tai samoin kuin butyloitua hydroksianisolia tai butyloitua hydroksitolueenia.

Seuraavien esimerkkien tarkoituksena on valaista keksintöä edelleen.

Esimerkki 1

Liuoksen, jossa oli 3,4 g metyyli-2,3,4-tri-O-asetyyli- α -D-glykopyraaniuronaattia 40 ml:ssa pyridiiniä, annettiin reagoida 0° :ssa liuoksen kanssa, jossa oli p-[E]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftyyli)-propenyyl-7-bentsoyyl-ikloridia 70 ml:ssa eetteriä. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön ajan, haihdutettiin kuiviin ja jäännös kromatografoitiin silikaagelillä heksaani-etyyliasetatti-seoksella. Saatiin metyyli-2,3,4-tri-O-asetyyli-1-O-[p-[E]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftyyli)-propenyyl-7-bentsoyyl-7]-D-glukopyraaniuronaattia β - ja α -anomeerien seoksena (noin 4:1). Sulamispiste $149-150^{\circ}$ (etanolista), $[\alpha]_D^{25} = 3^{\circ}$ (C = 1 kloroformissa).

Lähtöaineena käytettävää happokloridia voidaan valmistaa seuraavasti:

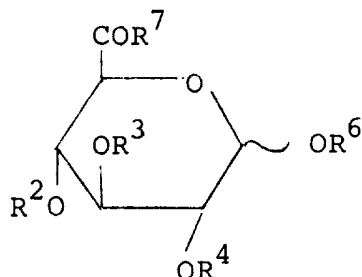
p-[E]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftyyli)-propenyyl-7-bentsoehappoetyyliesteriä saippuoidaan KOH:n vesi-etanoli-liuoksella 55° :ssa 18 tuntia vastaavaksi karboksyylihapoksi ja happo muutetaan tionyyl-ikloridilla pyridiinissä ja N,N-dimetyyli-formamidissa happokloridiksi.

Esimerkki 2

Seosta, jossa oli 3,5 g p- α -(E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftyyli)-propenyli- β -bentsoehappoa, 1,05 g N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä ja 0,65 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä 450 ml:ssa dikloorimetaania, pidettiin 5 tuntia huoneen lämpötilassa. Disykloheksyyliurea suodatettiin pois, suodokseen lisättiin 1,7 g metyyli-2,3,4-tri-O-asetyyli- α -D-glukopyraaniuronaattia, 1,05 g N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä ja 0,65 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä ja annettiin olla huoneen lämpötilassa yön ajan. Sitten seos suodatettiin, suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös kromatografoitiin. Saatiin α - ja β -anomeerien seosta (noin 3:2), joka erotettiin kromatografoimalla silikageeli-pylväässä (Merck, heksaanietyyliasetaatti). Saatiin metyyli-2,3,4-tri-O-asetyyli-1-O- α -(E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftyyli)-propenyli- β -bentsoyli- α -D-glykopyraaniuronaattia, sulamispiste 172° (etanolista), $[\alpha]_D^{25} = +104,1^{\circ}$ (c = kloroformissa) ja vastaa-
vaa β -anomeeria, sulamispiste 161° (etanolista), $[\alpha]_D^{25} = -24,6^{\circ}$ (c = 1 kloroformissa).

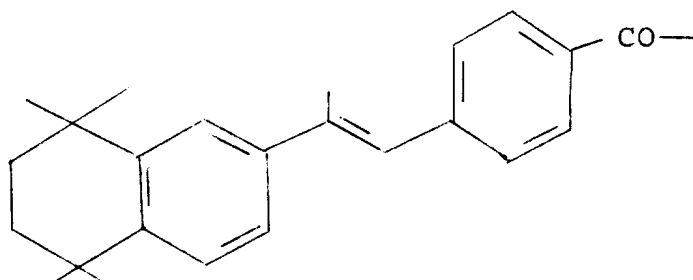
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käytettävien sokerijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on:

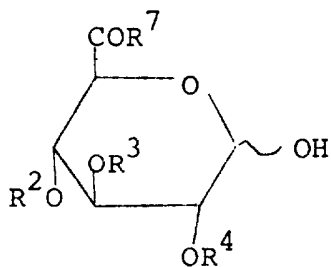


I

jossa R² on vety tai alempi alkanoyyli; R³ ja R⁴ on vety, alempi alkanoyyli tai tähde R⁶; R⁶ on tähde, jonka kaava on:



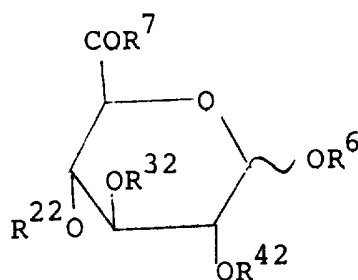
ja R⁷ on alempi alkoksi, t u n n e t t u siitä, että yhdisteen, jonka kaava on:



II-1

annetaan reagoida hapon R⁶OH tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa vettä tai happoa sitovan aineen läsnäollessa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan yhdisteitä, joiden kaava on:



Ib

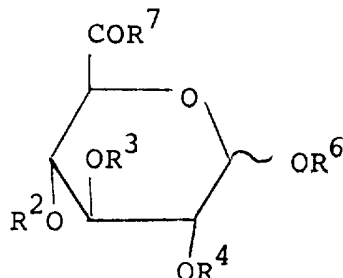
jossa R^{22} , R^{32} ja R^{42} ovat alempia alkanoyylejä ja R^6 :lla ja R^7 :llä on patenttivaatimuksessa 1 mainittu merkitys.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että menetelmällä valmistetaan kaavan Ib mukaisia yh-
disteistä, joissa R^7 on metoksi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että menetelmällä valmistetaan metyyli-2,3,4-tri-O-
asetyyli-1-O- $\bar{p}$ - $\bar{\gamma}$ (E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-
naftyyli)-propenyyl- $\bar{\gamma}$ -bentsoyyli- α -D-glukopyraaniuronaatti tai
metyyli-2,3,4-tri-O-asetyyli-1-O- $\bar{p}$ - $\bar{\gamma}$ (E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-
5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftyyli)-propenyyl- $\bar{\gamma}$ -bentsoyyli- β -D-glu-
kopyraaniuronaatti.

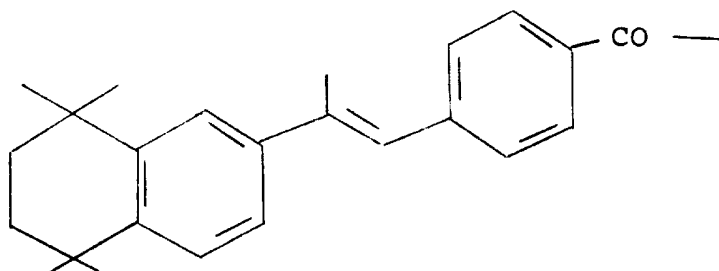
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara sockerderivat med formeln:

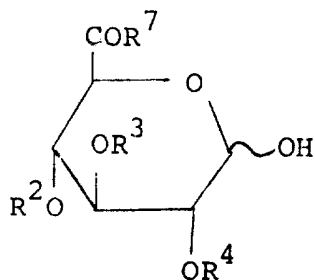


I

vari R^2 är väte eller lägre alkanoyl; R^3 och R^4 är väte, lägre alkanoyl eller en rest R^6 ; R^6 är en rest med formeln:



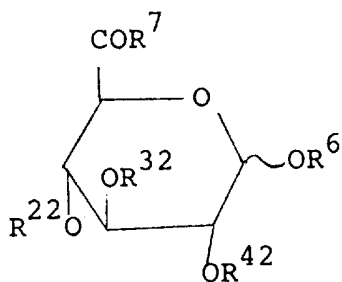
och R^7 är lägre alkoxi, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med formeln



II-1

med en syra R^6OH eller ett reaktionskapabelt derivat därav i närvaro av ett vatten- eller syrabindande medel.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man vid förfarandet framställer föreningar med formeln:



Ib

vari R^{22} , R^{32} och R^{42} är lägre alkanoyler och R^6 och R^7 har den i patentkravet 1 angivna betydelsen.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man vid förfarandet framställer föreningar med
formeln Ib, i vilka R^7 är metoxi.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man vid förfarandet framställer metyl-2,3,4-tri-
O-acetyl-1-O- β -(E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyl-2-
naftyl)-propenyl]-bensoyl]- α -D-glukopyranuronat eller metyl-2,3,4-
tri-O-acetyl-1-O- β -(E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyl-
2-naftyl)-propenyl]-bensoyl]- β -D-glukopyranuronat.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—