



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **NR. 151009**
[C] (45) **PATENT MEDDELT**
23. JAN. 1985

(51) Int. Cl.³ C 07 D 493/04

(21) Patentsøknad nr. 810839
(22) Inngivelsesdag 11.03.81
(24) Løpedag 11.03.81
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR,
Kereszturi ut 30-38,
H-Budapest X, Ungarn.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 14.09.81
(44) Utlegningsdag 15.10.84

(72) Oppfinner JANOS KUSZMANN, Budapest,
GABOR MEDGYES, Budapest,
FERENC ANDRASI, Budapest,
PAL BERZSENYI, Budapest, Ungarn.

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 12.03.80, Ungarn, nr. 580/80.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV NYE..
TERAPEUTISK AKTIVE STEREOISOMERE 1, 4:3,6- DIANHYDRO-
2,5-DIAZIDO-2,5-DIDEOXY-HEXITOLER..

(57) Sammendrag

Nye stereoisomere 1,4;3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-
hexitoler av formel I. Disse forbindelser kan fremstilles ved at

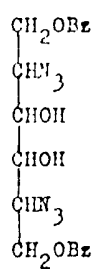
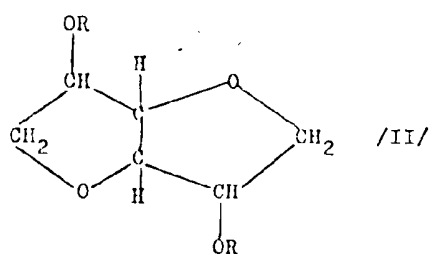
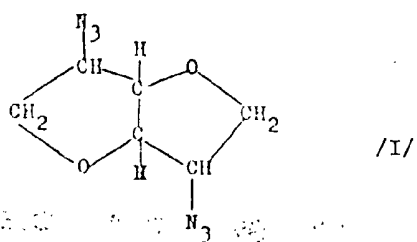
a) et hexitolderivat av den generelle formel II hvori R er en me-
syl eller tosylgruppe, omsettes i vandig eller vannfritt organisk
oppløsningsmiddel med et alkalimetallazid eller ammoniumazid;
eller

b) at en forbindelse av formel III mesyleres eller tosyleres, og
at den blandede ester av den generelle formel IV hvori R er som
ovenfor angitt, behandles med en base,
eller

c) en forbindelse av formel III underkastes debenzoylering og
derpå partiell forestring, og at forbindelsen av den generelle
formel V hvori R er som ovenfor angitt, behandles med en base.

De nye forbindelser av formel I utviser verdifulle hypnoti-
ske egenskaper og kan anvendes i terapien.

(56) Anførte publikasjoner USA (US) patent nr 4169152.



/III/

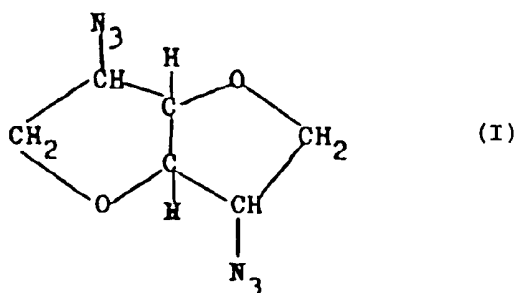


/IV/



/V/

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive stereoisomere 1,4:3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-hexitoler av formel I:



Tar man i betraktning de fire kirale centra (C-2, C-3, C-4 og C-5) og cis-konfigurasjonen av de to femleddede ringer, omfatter formelen I seks forbindelser av forskjellig konfigurasjon (to antipoder av mannitol, sorbitol og iditol hver).

Det er overraskende funnet at forbindelsene av formel I utviser hypnotisk virkning av samme størrelsesgrad som det kommersielle produkt glutethimid [3-ethyl-3-fenyl-2,6-dioxo-piperidin]. Denne biologiske virkning var ukjent innen området for sukkeralkoholderivater. Innen området for dianhydro-hexitoler var bare den coronardilaterende virkning av enkelte salpetersyreestere beskrevet, f.eks. isosorbid-nitrat [J.W. Berry, R. Carney og H. Lankford: *Angiology* 12, 254 (1961)].

Foretrukne representanter for forbindelsene av formel I er følgende derivater:

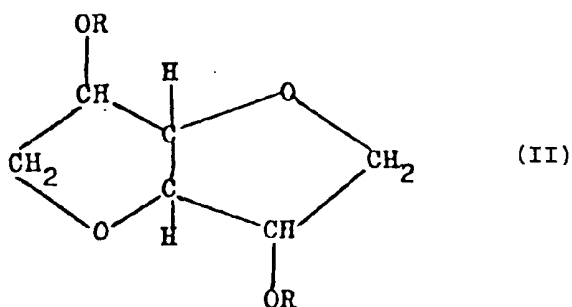
- 1,4:3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-D-sorbitol;
- 1,4:3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-L-iditol;
- 1,4:3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-L-mannitol;
- 1,4:3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-D-mannitol.

151009

2

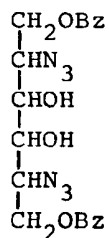
Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjenne-
tegnet ved

a) et hexitolderivat av generell formel II:



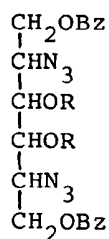
hvor R betegner en methansulfonyl- eller p-toluensulfonyl-
gruppe, omsettes i et vandig eller vannfritt organisk løs-
ningsmiddel med et alkalimetallazid eller ammoniumazid,
eller

b) en forbindelse av formel III:



(III)

hvor Bz betegner benzoyl, mesyleres eller tosyleres, og
at den således erholdte blandede ester av generell formel IV:



(IV)

hvor R og Bz har de ovenfor angitte betydninger,
 behandles med en base, eller

c) en forbindelse av formel III:



15 underkastes debenzoylering og deretter partiell forestring,
 og at den således erholdte forbindelse av formel V:



25 hvori R har den ovenfor angitte betydning,
 behandles med en base.

Oppfinnelsen er basert på den oppdagelse at estergrup-
 pene i 2- og 5-stilling i hexitolderivatene av den generelle
 formel II hvori R er en mesyl- eller tosylgruppe, kan erstat-
 30 tes med azidogrupper; og at 3,4- og 1,6-dimesyl- eller -dito-
 sylderivatene av de generelle formler IV og V - fremstilt av
 de åpenkjedede 2,5-diazido-1,6-dibenzoyl-2,5-dideoxy-hexito-
 ler av den generelle formel III - kan omdannes til forbindel-
 ser av formel I ved behandling med en base.

35 Utgangsmaterialene av den generelle formel II er kjente
 [J. Kuszmann og G. Medgyes: Carbohydr. Res. 64, 135 (1978)].
 Forbindelsene av de generelle formler III, IV og V er nye og

kan fremstilles efter i og for seg kjente metoder.

Hva som tidligere er blitt beskrevet i forbindelse med stereoisomerien for forbindelsene av formel I angår også stereoisomerien for utgangsmaterialene av den generelle formel II.

6 De generelle formler III, IV og V angår hexitolisomerer hvori carbonatomene i 3- og 4-stilling er av threokonfigurasjon, mens carbonatomer i 2- og 5-stilling kan ha valgfri konfigurasjon. Således dekker begge forbindelsesgrupper seks isomerer av forskjellige konfigurasjoner (to antipoder av mannitol, 10 sorbitol og iditol hver).

Ifølge en foretrukken utførelsesform av fremgangsmåte a) omsettes et hexitolderivat av den generelle formel II i vandig eller vannfritt dimetylformamid med natrium- eller ammoniumazid ved 120°C eller ved reaksjonsblandingens kokepunkt. 15 Etter endt omsetning isoleres sluttproduktet efter kjente metoder (f.eks. ved fordampning av den filtrerte reaksjonsblanding) og renses (f.eks. ved hjelp av kolonnekromatografi).

Ifølge en foretrukken utførelsesform av metode b) omsettes en forbindelse av formel III med et overskudd av mesylklorid eller tosylklorid i pyridin som medium ved romtemperatur, hvorpå kloroformoppløsningen av esteren av den generelle formel IV omsettes med natriummethylat i nærvær av vannfri 20 methanol. Reaksjonsblandingen kan fortrinnsvis opparbeides ved vaskning med vann, tørking og fordampning. 25

Sluttproduktet kan direkte renses ved hjelp av kolonnekromatografi eller behandles som følger: først hydrolyseres methylbenzoatet med vandig alkali, sluttproduktet ekstraheres med kloroform, ekstraktet vaskes med vann, fordampes, 30 og om ønsket, underkastes kolonnekromatografi.

Ringlukningen av den generelle formel IV kan også utføres ved behandling av klormaursyreoppløsningen med 1,1 molar ekvivalent natriummethylat i nærvær av methanol, vaskning av oppløsningen med vann, fordampning av oppløsningen, blanding 35 av residuet - som foruten methylbenzoat også inneholder det tilsvarende 1,4-monoanhydroderivat - med vandig alkali. Den således erholdte blanding inneholder det ønskede sluttprodukt og natriumbenzoat, sluttproduktet ekstraheres med kloroform,

• ekstraktet vaskes med vann, tørkes og fordampes, og om nødvendig, renses ved hjelp av kolonnekromatografi.

Ifølge en foretrukken utførelsesform av metode c) underkastes en forbindelse av formel III debenzoylering ved behandling av denne i vannfri methanol med natriummethylat, den således erholdte 2,5-diazido-2,5-dideoxy-hexitol isoleres og omsettes i pyridin som medium med 2,1 - 2,3 - fortrinnsvis 2,2 - molarekvivalenter tosylklorid eller mesylklorid, og den således erholdte forbindelse av den generelle formel V omdannes til sluttproduktet av den generelle formel I ved behandling med en base, fortrinnsvis ved behandling med natriummethylat i methanol som beskrevet for metode b).

Farmasøytiske preparater omfatter som aktiv bestanddel stereoisomere 1,4;3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-hexitol av formelen I i blanding med egnede inerte ikke-toksiske farmasøytiske bærere, og eventuelt med farmasøytiske additiver.

De farmasøytiske preparater kan fremstilles etter kjente metoder innen farmasøytisk industri ved anvendelse av vanlige faste eller flytende, organiske eller uorganiske farmasøytiske bærere og hjelpestoffer. Den aktive bestanddel kan sluttbehandles i form av konvensjonelle farmasøytiske formuleringer.

Den daglige dose av forbindelsene av formel I innen den menneskelige terapi utgjør fortrinnsvis fra 200 til 500 mg når det gjelder en pasient med kroppsvekt på 70 kg. Den ovenfor angitte verdi er bare av informativ karakter, og den aktuelle dose kan være under eller over de angitte grenser, avhengig av pasientens tilstand, den gitte situasjon og legens foreskrivning.

Aktiviteten av forbindelsene av formel I er blitt testet og sammenlignet med aktiviteten av "Glutethimid" ved forskjellige tester. Resultatene er oppført i de efterfølgende tabeller. Som testforbindelse ble anvendt 1,4:3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-L-mannitol.

I tabell I er LD₅₀ og HD₅₀ verdiene målt på mus (HD = hypnotisk dose). Tabell II inneholder de minimale hypnotiske doser målt på forskjellige dyr (HD_{min}), mens tabell III gir resultater av forskjellige CNS tester på mus.

Tabell I

LD₅₀ og HD₅₀ verdier på mus, i mg/kg

Testforbindelse	Administreringsform	LD ₅₀	HD ₅₀
3-ethyl-3-fenyl-2,6-dioxo-piperidin ("Glutethimid")	i.p.	305	135
	p.o.	580	200
1,4:3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-L-mannitol	i.p.	380	195
	p.o.	390	220

Tabell II Minimal hypnotisk dose (HD_{min}) i mg/kg på forskjellige dyr

Dyr (i.p.)	3-ethyl-3-fenyl- 2,6-dioxopiperidin- (¹⁴ C-glutethimid)	1,4;3,6-dianhyd- ro-2,5-diazid- 2,5-dideoxy-L- mannitol
Mus	100	100
Rotte	100	75
Katt	125	175
Kanin	175	125

Tabell III Aktivitet ved CNS tester i mg/kg på mus

Test	3-ethyl-3-fenyl- 2,6-dioxopiperidin- (¹⁴ C-glutethimid)	1,4;3,6-dianhyd- ro-2,5-diazid- 2,5-dideoxy-L- mannitol
Bevegelighet p.o. ED ₅₀	135	80
Beroligende effekt (slåstest) p.o. ED ₅₀	40	27
Narkosepotensierende p.o. ED ₁₀₀	30	25
Roterende stav i.p. ED ₅₀	70	68

- Fordelen med forbindelsene av formel I i forhold til de kjente 3-ethyl-3-fenyl-2,6-dioxopiperidin består i det faktum at den ataksiske sedative tilstand som observeres hos dyrene etter oppvåkning, slutter meget raskere.
- 5 Ytterligere detaljer ved oppfinnelsen finnes i de efterfølgende eksempler.
- I eksemplene ble kiselgel Geduran SI 60 anvendt som absorbent i kolonnekromatografien. Ved tynnskiktskromatografi ble kiselgel G anvendt.
- 10 De følgende oppløsningsmiddelblandinger ble anvendt ved de kolonnekromatografiske metoder (nummeret på oppløsningsmiddelblandingen er gitt som øvre indeks ved R_f verdien):
- 1 = 1:1 blanding av ethylacetat og carbontetraklorid;
15 2 = 1:2 blanding av ethylacetat og carbontetraklorid;
3 = 1:3 blanding av ethylacetat og carbontetraklorid;
4 = 1:5 blanding av ethylacetat og carbontetraklorid;
5 = 5:1 blanding av ethylacetat og carbontetraklorid.
- 20 Uttrykkene "mesyl" og "tosyl" anvendt i denne beskrivelse er forkortelser for methansulfonyl og p-toluensulfonyl-grupper (Bz = benzoyl).
- 25 Eksempel 1 Fremstilling av 1,4;3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-D-sorbitol (I, D-sorbitol)
- 45 g 1,4;3,6-dianhydro-2,5-dimesyl-D-sorbitol (II, R = mesyl, D-sorbitol) eller 67,7 g 1,4;3,6-dianhydro-2,5-ditosyl-D-sorbitol (II, R = tosyl, D-sorbitol) [Carbohydr. Res. 64, 135 (1978)] ble oppløst i 1,5 liter vannfritt dimethylformamid, og til oppløsningen ble 30 g natriumazid tilsatt under omrøring. Suspensjonen ble oppvarmet til kokning i 4 1/2 ti-
- 30 me under omrøring, hvorpå den ble avkjølt, og de utfelte salter ble filtrert fra. Filtratet ble fordampet, residuet oppløst i 300 ml kloroform, de utskilte krystaller fjernet
- 35 ved filtrering, filtratet ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet. Det således urene diazid ble rensset ved kolonnekromatografi under anvendelse av en 1:5 blanding av ethylacetat og carbontetraklorid som elue-

ringsmiddel. Fraksjoner som inneholdt en substans med en R_f^4 verdi på 0,40 ble fordampet.

Således ble 23 g av den ønskede forbindelse erholdt; utbytte 79 %.

5

$[\alpha]_D^{20} = +170^\circ$ (c = 1, kloroform).

Analyse: for formel $C_6H_8N_6O_2$ (molekylvekt 196,14)

10

Beregnet: C % = 36,73; H % = 4,11; N % = 42,85;

Funnet: C % = 36,89; H % = 4,21; N % = 42,63.

Eksempel 2 Fremstilling av 1,4;3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-L-identol (I, L-identol)

15

45 g 1,4;3,6-dianhydro-2,5-dimesyl-D-mannitol (II, R = mesyl, D-mannitol) eller 67,7 g 1,4;3,6-dianhydro-2,5-ditosyl-D-mannitol (II, R = Ts; D-mannitol) [Carbohydr. Res. 64, 135 (1978)] ble oppløst i 1,5 liter vannfritt dimethylformamid, og til oppløsningen ble 30 g natriumazid tilsatt under omrøring. Suspensjonen ble omrørt ved 120°C 2 timer, hvorpå reaksjonsblandingen ble opparbeidet som beskrevet i eksempel 1. Det urene produkt ble renset ved kolonnekromatografi. Således ble 25 g av den ønskede forbindelse erholdt som en svakt gul væske. Utbytte 86 %.

25

$[\alpha]_D^{20} = +111^\circ$ (c = 1, kloroform) $R_f^4 = 0,40$.

Analyse: for formelen $C_6H_8N_6O_2$ (molekylvekt 196,14)

30

Beregnet: C % = 36,73; H % = 4,11; N % = 42,84;

Funnet: C % = 36,86; H % = 4,19; N % = 42,84.

Eksempel 3 Fremstilling av 1,4;3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-L-identol (I, L-identol)

35

Man gikk frem som beskrevet i eksempel 1 med den unntagelse at dimethylformamid inneholdende 10 % vann ble anvendt som oppløsningsmiddel. Der ble således erholdt 22,5 g av produkt som var identisk med produktet erholdt i eksempel 2. Utbytte 77,4 %.

151009

10

Eksempel 4 Fremstilling av 1,4;3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-L-mannitol [I, L-mannitol]

66 g 2,5-diazido-1,6-dibenzoyl-2,5-dideoxy-L-iditol ble oppløst i 150 ml vannfritt pyridin, og 30 ml mesylklorid ble dråpevis tilsatt under omrøring ved 10°C i løpet av 30 minutter. Reaksjonsblandingen fikk stå ved romtemperatur 4 timer, hvorpå den ble helt over i iskoldt vann. Produktet ble ekstrahert med kloroform de forenede kloroformekstrakter ble derefter vasket med 1 N svovelsyre, vann, en 5 %'s vandig natriumhydrogencarbonatoppløsning og vann, og det organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat. Oppløsningen - som inneholder som hovedprodukt 3,4-dimesylderivat (IV, L-iditol, R = mesyl, $R_f^3 = 0,60$) - ble filtrert, og filtratet fordampet til 500 ml. Til denne oppløsning ble 100 ml av en 4,65 N natriummethylatoppløsning i methanol tilsatt, mens temperaturen ble hevet til 40 - 45°C. Reaksjonsblandingen ble holdt ved denne temperatur under svak oppvarmning ytterligere en time, hvorpå den ble avkjølt, vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet. Residuet inneholder ved siden av den ønskede forbindelse [$R_f^3 = 0,60$] også methylbenzoat [$R_f^3 = 0,95$] og en forurensende komponent [$R_f^3 = 0,1$]. Disse urenheter ble fjernet ved kolonnekromatografi; som elueringsmiddel ble anvendt en 1:1 blanding av ethylacetat og carbontetraklorid. Etter fordampning ble den ønskede forbindelse 25 erholdt som en svakt gul væske; utbytte 16,9 g [57,5 %]. $[\alpha]_D^{20} = -343^\circ$ (c = 0,5, kloroform).

Analyse: for formel $C_6H_8N_6O_2$

30 Beregnet: C % = 36,73; H % = 4,11; N % = 42,84;
Funnet: C % = 36,52; H % = 4,00; N % = 42,56.

Det ovenfor anvendte utgangsmateriale fremstilles som følger:

35

Trinn a) Fremstilling av 2,5-diazido-1,6-dibenzoyl-2,5-dideoxy-3,4-isopropyliden-L-identol

74 g 1,6-dibenzoyl-3,4-isopropyliden-2,5-ditosyl-D-mannitol [På Brigl., H. Grüner: Chem. Bev. 67, 1969-1973

- 5 (1934)] ble oppløst i 800 ml dimetylformamid, hvorpå 16 g natriumazid ble tilsatt og suspensjonen omrørt ved 125°C i en time. Den således klare oppløsning ble fordampet, residuet oppløst i kloroform, vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet. Der ble således erholdt
- 10 45,3 g urent 2,5-diazid, utbytte 94,5 %. Dette produkt kan anvendes i det følgende trinn uten videre rensning,

$$[\alpha]_D^{20} = +13^{\circ} \text{ (c = 1, kloroform)}, R_f^4 = 0,80.$$

Trinn b) Fremstilling av 2,5-diazido-1,6-dibenzoyl-2,5-dideoxy-L-identol [III, L-identol]

15

Det urene produkt erholdt i trinn a) ble oppløst i 1 liter iseddik, 200 ml 1N saltsyre ble tilsatt, og reaksjonsblandingen holdt på et vannbad 30 minutter. Til den avkjølte oppløsning ble 800 ml is tilsatt, de utfelte krystaller filtrert fra etter ytterligere avkjøling, vasket med 50 % vandig eddiksyre og vann og tørket. Utbytte 121 g (70 %), sm.p. 128-130°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -10,7^{\circ} \text{ (c = 1, kloroform)}, R_f^3 = 0,35.$$

25 Eksempel 5 Fremstilling av 1,4:3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-D-mannitol [I, D-mannitol]

67 g 2,5-diazido-2,5-dideoxy-1,6-dibenzoyl-D-mannitol ble oppløst i 1 liter vannfri methanol, hvorpå oppløsningen ble gjort alkalisk i nærvær av fenolfthalein indikator ved

30 tilsetning av 4,5 N methanolisk natriummethylatoppløsning. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C inntil tynnskiktskromatogrammet inneholdt bare flekken av den ønskede forbindelse [$R_f^5 = 0,30$] mens flekkene for utgangsmaterialet [$R_f^5 = 0,95$] og monobenzoat-mellomproduktet [$R_f^5 = 0,85$] ikke lenger

35 kunne påvises. Den avkjølte oppløsning ble nøytralisert med carbondioxyd og fordampet. Residuet ble oppløst i vann, det dannede methylbenzoat ved reaksjonen ble fjernet ved ekstraksjon med kloroform. Det vandige lag ble fordampet, residuet

tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og fordampet. Residuet ble suspendert i en liten mengde ethylacetat og filtrert. Der ble således erholdt 30 g ren 2,5-diazido-2,5-dideoxy-D-mannitol, utbytte 85 %. Sm.p. 98 - 100°C.

5 $[\alpha]_D^{20} = -38,5^\circ$ ($c = 1$, vann), $R_f^5 = 0,30$.

25,2 g av det således erholdte diazid ble oppløst i 150 ml pyridin, hvorpå 40 g tosylklorid ble tilsatt i små porsjoner ved 5°C i løpet av 30 minutter under omrøring. Oppløsningen fikk stå ved romtemperatur over natten, helt over i vann og ekstrahert med kloroform. Kloroformoppløsningen ble vasket derpå med 1 N svovelsyre, vann, en 5 %'s vandig natriumhydrogencarbonatoppløsning og vann og tørket over vannfritt natriumsulfat. Den organiske fase - som inneholder som hovedprodukt 1,6-ditosylderivat ($V, R = \text{tosyl}, D\text{-mannitol}, R_f^2 = 0,5$) - ble filtrert, fordampet til 300 ml, og 50 ml av en N methanolisk natriummethylatoppløsning ble tilsatt. Reaksjonsblandingen fikk stå ved romtemperatur en time, vasket med vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og fordampet. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi ved anvendelse av en 1:3 blanding av ethylacetat og carbontetraklorid som elueringssmiddel. Fraksjonene som utviste en R_f^3 verdi på 0,6, ble fordampet, og residuet ble ekstrahert med carbontetraklorid. Der ble således erholdt 7,65 g av den rene ønskede forbindelse, utbytte 39 %.

$[\alpha]_D^{20} = +338^\circ$ ($c = 1$, kloroform).

Analyse: for formel $C_6H_8N_6O_2$ (molekylvekt 196,14)

30 Beregnet: C % = 36,73; H % = 4,11; N % = 42,84;
Funnet: C % = 36,59; H % = 4,00; N % = 42,73.

Utgangsmaterialene anvendt i dette eksempel kan fremstilles som følger:

Trinn a) 1,6-dibenzoyl-3,4-isopropyliden-L-iditol

35 74 g 1,2;5,6-dianhydro-3,4-isopropyliden-L-iditol
[L. Varga, E. Kasztreiner: Chem. Ber. 92, 2506-2512 (1959)]
ble oppløst i 2 liter vannfritt dimethylformamid, hvorpå 100 g benzoesyre og 60 g natriumbenzoat ble tilsatt under omrøring.

- Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 120°C i 4 timer, hvorpå den ble avkjølt, filtrert, og filtratet fordampet. Residuet ble oppløst i ether og vasket med en 5 %'s vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og vann, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og fordampet. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi under anvendelse av en 1:1 blanding av ethylacetat og carbontetraklorid som elueringsmiddel. De fraksjoner som utviste en R_f^1 verdi på 0,85, ble fordampet, og det således erholdte urene produkt ble omkrystallisert fra en blanding av ether og petrolether. Der ble således erholdt 94 g av den rene ønskede forbindelse, utbytte 55 %. Sm.p. 89 - 91°C,
- $[\alpha]_D^{20} = +8,8^\circ$ (c = 1, kloroform).

15

Trinn b) 1,6-dibenzoyl-3,4-isopropyliden-2,5-ditosyl-L-identol

- 94 g av produktet fremstilt i trinn a) ble oppløst i 500 ml vannfritt pyridin, hvorpå 130 g tosylklorid ble tilsatt ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen fikk stå ved romtemperatur 4 dager, hvorpå den ble helt over i vann, og den utskilte olje ble ekstrahert med ethylacetat. De forenede organiske ekstrakter ble derpå vasket med 1 N svovelsyre, vann, en 5 %'s vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og vann, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og fordampet. Der ble således erholdt 147 g av den ønskede forbindelse; utbytte 90 %. Dette produkt kan anvendes i neste trinn uten ytterligere rensning.

- 30 $[\alpha]_D^{20} = -67^\circ$ (c = 1, kloroform), $R_f^3 = 0,85$.

Trinn c) Fremstilling av 2,5-diazido-2,5-dideoxy-1,6-dibenzoyl-3,4-isopropyliden-D-mannitol

- 147 g av tosylatet erholdt i foregående trinn ble oppløst i 1 liter dimethylformamid, hvorpå 35 g natriumazid ble tilsatt til oppløsningen under omrøring. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 120°C i en time, avkjølt og fordampet. Residuet ble ekstrahert med ethylacetat, det organiske lag ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og for-

dampet. Residuet ble omkrystallisert fra methanol. Der ble således erholdt 85,5 g av den rene ønskede forbindelse; utbytte 88 %, sm.p. 72 - 74°C;

$$[\alpha]_D^{20} = +37,6^\circ \quad (c = 1, \text{ kloroform}), R_f^4 = 0,85.$$

5

Trinn d) 2,5-diazid-2,5-dideoxy-1,6-dibenzoyl-D-mannitol (III, D-mannitol)

85 g av isopropylidenderivatet erholdt i foregående trinn ble oppløst i 400 ml iseddik, hvorpå 80 ml 1N saltsyre ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet på et vannbad 30 minutter og fikk stå ved romtemperatur ytterligere to timer. Etter avkjøling ble de utskilte krystaller filtrert fra, vasket med kald eddiksyre og vann og tørket over kaliumhydroxyd. Der ble således erholdt 67 g av titelforbindelsen, utbytte 85 %. Etter omkrystallisering fra benzen smeltet produktet ved 189 - 191°C.

15

$$[\alpha]_D^{20} = -17^\circ \quad (c = 1, \text{ pyridin}), R_f^3 = 0,5.$$

Eksempel 6 Fremstilling av 1,4;3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-L-mannitol (I, L-mannitol)

20

66 g 2,5-diazido-1,6-dibenzoyl-2,5-dideoxy-L-iditol ble oppløst i 200 ml vannfritt metylenklorid, hvorpå 55 ml triethylamin og derefter 30 ml mesylklorid ble dråpevis tilsatt ved 10°C i løpet av 30 minutter under omrøring. Reaksjonsblandingen fikk stå ved romtemperatur 4 timer, hvorpå 200 ml kloroform ble tilsatt, og blandingen ble derefter vasket med vann, 1 N svovelsyre, vann, en 5 %'s vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og vann og tørket over vannfritt natriumsulfat. Reaksjonsblandingen ble ytterligere opparbeidet som beskrevet i eksempel 4. Der ble således erholdt 18,6 g av den ønskede forbindelse, utbytte 63,2 %. Dette produkt er identisk med forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 4.

25

30

Eksempel 7 Fremstilling av 1,4;3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-L-mannitol (I, L-mannitol)

Trinn a) 1,4-anhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-3-mesyl-L-altritol

- 5 66 g 2,5-diazido-2,5-dideoxy-1,6-dibenzoyl-L-iditol ble oppløst i 150 ml vannfritt pyridin, hvorpå 30 ml mesylklorid ble tilsatt dråpevis ved 10°C under omrøring i løpet av 30 minutter. Reaksjonsblandingen fikk stå ved romtemperatur 4 timer og ble helt over i iskoldt vann. Produktet ble ekstrahert med kloroform, de forenede kloroformekstrakter ble
- 10 derpå vasket med 1 N svovelsyre, vann, en 5 %'s vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og tørket. Den organiske fase - som inneholder som hovedprodukt 3,4-dimesylderivatet (IV, R = mesyl, L-iditol, $R_f^3 = 0,60$) - ble filtrert, og filtratet ble fordampet til
- 15 400 ml. Til residuet ble tilsatt 40 ml av en 4 N methanolisk natriummethylatopløsning, mens temperaturen ble holdt ved 10 - 15°C. Reaksjonsblandingen ble holdt ved denne temperatur ytterligere 1 time under svak avkjøling, vasket med vann,
- 20 tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet. Residuet inneholder ved siden av den ønskede forbindelse ($R_f^1 = 0,55$) også methylbenzoat ($R_f^1 = 0,95$) fra hvilket det ønskede produkt kan ytterligere renses ved hjelp av kolonnekromatografi under anvendelse av en 1:1 blanding av ethylacetat og carbon-
- 25 tetraklorid som elueringsmiddel. Eluatet ble fordampet, og residuet krystallisert fra benzen. Der ble erholdt 34 g av den ønskede forbindelse, utbytte 77 %.

$[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ (c = 1, kloroform).

- 30 Analyse: for formel $C_7H_{12}N_6O_5S$ (molekylvekt 295,28)

Beregnet: C%=29,49; H%=4,10; N%=28,46; S%=10,86;

Funnet: C%=29,38; H%=3,99; N%=28,37; S%=10,98.

- Trinn b) Fremstilling av 1,4;3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-L-mannitol (I, L-mannitol)

29,5 g av 1,4-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-3-mesyl-L-altritolet erholdt i trinn a) ble oppløst i 400 ml kloroform, hvorpå 40 ml av en 4 N methanolisk natriummethylatoppløsning ble tilsatt under omrøring, mens temperaturen ble holdt mellom 40 og 44°C. Reaksjonsblandingen ble holdt ved denne temperatur ytterligere 1 time under svak oppvarming, vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet i vakuum. Der ble således erholdt 13 g av den ønskede forbindelse, utbytte 82 %. Produktet er identisk med forbindelsen erholdt i eksempel 4.

- Eksempel 8 Fremstilling av 1,4;3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-L-mannitol (I, L-mannitol)

Man gikk frem som beskrevet i eksempel 4 med den unntagelse at rensningen av den ønskede forbindelse ble utført på en annen måte. Kloroformoppløsningen ble fordampet, det urene produkt - som inneholder ved siden av den ønskede forbindelse ($R_f^3 = 0,60$) også methylbenzoat ($R_f^3 = 0,95$) og en forurensning ($R_f^3 = 0,1$) - ble omrørt i en oppløsning av 70 ml methanol, 25 g natriumhydroxyd og 400 ml vann i 4 timer. Under dette tidsrom fant der sted en hydrolyse av methylbenzoatet. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert to ganger med 200 ml kloroform hver gang, kloroformoppløsningen ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet. Residuet inneholder ved siden av den ønskede forbindelse ($R_f^3 = 0,60$) bare én forurensning ($R_f^3 = 0,1$) som kan fjernes ved hjelp av kolonnekromatografi under anvendelse av en 1:3 blanding av ethylacetat og carbontetraklorid som elueringsmiddel. Etter fordampning ble den ønskede forbindelse erholdt som en svak gul væske. Utbytte 15 g (51 %). Produktet er identisk med produktet erholdt ifølge eksempel 4.

- Eksempel 9 Fremstilling av 1,4;3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-L-mannitol (I, L-mannitol)

66 g 2,5-diazido-2,5-dideoxy-1,6-dibenzoyl-L-iditol ble oppløst i 150 ml vannfritt pyridin, hvorpå 30 ml mesylklorid ble tilsatt dråpevis ved 10°C i løpet av 30 minutter

under omrøring. Reaksjonsblandingen fikk stå ved romtemperatur 4 timer og ble helt over i iskoldt vann. Produktet ble ekstrahert med kloroform, de forenede kloroformekstrakter ble vasket derefter med 1 N svovelsyre, vann, en 5 %'s natriumhydrogencarbonatoppløsning og vann og tørket over vannfritt natriumsulfat. Den organiske fase - som inneholder som hovedprodukt 3,4-dimethylderivater (IV, L-iditol, R=mesyl, $R_f^3 = 0,60$) - ble filtrert og fordampet til 400 ml. Til restoppløsningen ble tilsatt 40 ml av en 4 N methanolisk natriummethylopløsning, mens temperaturen ble holdt mellom 10 og 15°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved denne temperatur ytterligere en time under svak avkjøling og omrøring, hvorpå den ble vasket med vann, og den organiske fase ble fordampet. Residuet - som inneholdt i tillegg til 1,4-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-3-mesyl-L-altritol ($R_f^1 = 0,55$) også methylbenzoat ($R_f^1 = 0,95$) - ble omrørt med en oppløsning av 60 g natriumhydroxyd og 750 ml vann ved romtemperatur 6 timer. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert to ganger med 200 ml kloroform hver gang, kloroformekstraktene ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat, fordampet og suget med vakuum til den var fri for oppløsningsmiddel.

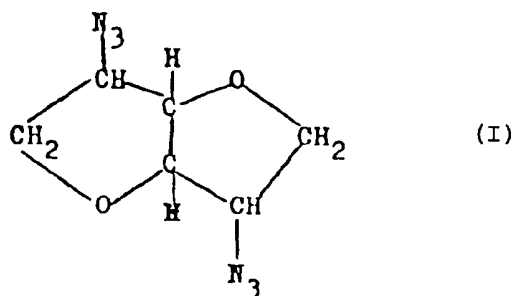
17,8 g av den ønskede forbindelse ble erholdt, utbytte 60,5 %. Dette produkt er identisk med forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 4.

151009

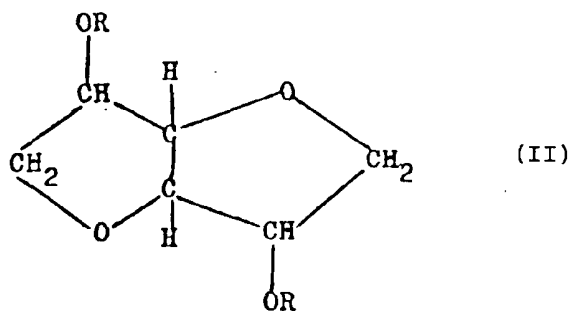
18

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive stereoisomere 1,4:3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-hexitoler av formel I:



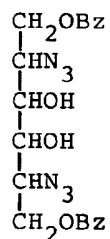
15 karakterisert ved at
a) et hexitolderivat av generell formel II:



25 hvori R betegner en methansulfonyl- eller p-toluensulfonyl-
gruppe, omsettes i et vandig eller vannfritt organisk løs-
ningsmiddel med et alkalimetallazid eller ammoniumazid,
eller

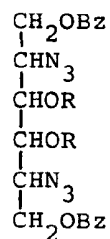
30 b) en forbindelse av formel III:

35



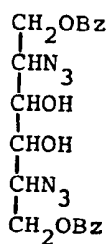
(III)

hvor Bz betegner benzoyl, mesyleres eller tosyleres, og
 at den således erholdte blandede ester av generell formel IV:



(IV)

hvor R og Bz har de ovenfor angitte betydninger,
 behandles med en base, eller
 c) en forbindelse av formel III:



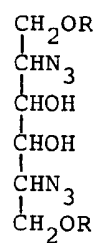
(III)

underkastes debenzoylering og deretter partiell forestring,
 og at den således erholdte forbindelse av formel V:

151009

20

5



(V)

hvor R har den ovenfor angitte betydning,
10 behandles med en base.

15

20

25

30

35