

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT**

(11) **150858 B**



**DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN**

(21) Patentansøgning nr.: **1639/78**

(51) Int.Cl.⁴ **C 07 H 23/00**

(22) Indleveringsdag: **14 apr 1978**

(41) Alm. tilgængelig: **22 okt 1978**

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

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **21 apr 1977 US 789603**

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

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

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

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

(56) Fremdragne publikationer

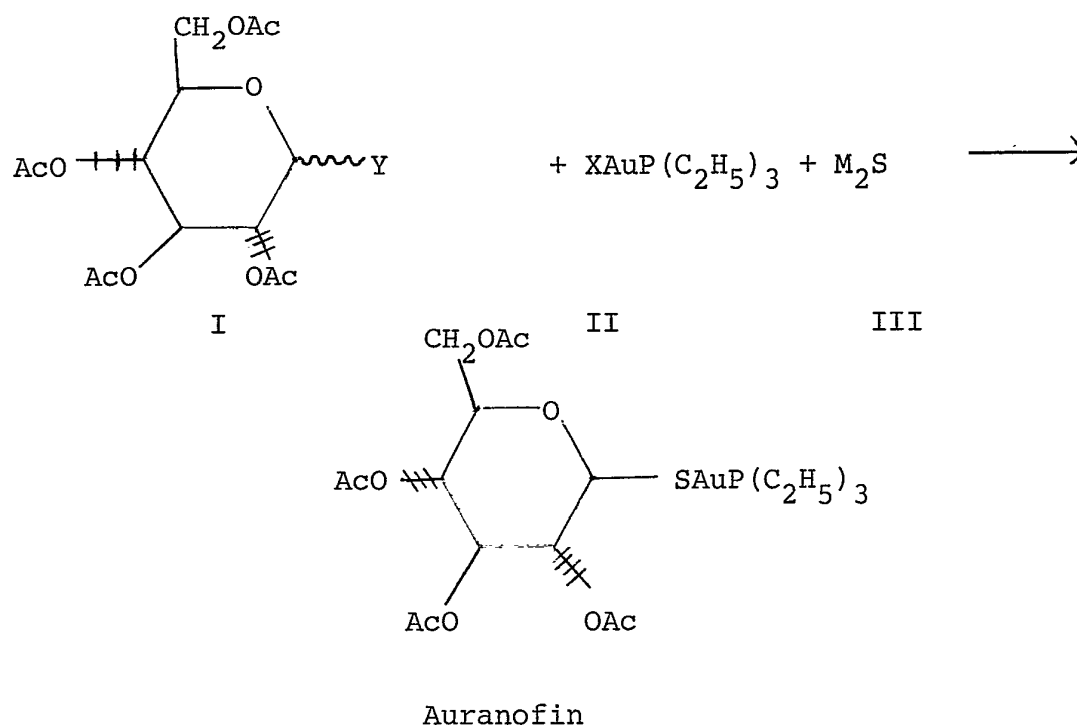
DK patent nr. 129847, 130306, 135897
US patent nr. 3635945

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af auranofin, der anvender en reaktionsdygtig 2,3,4,6-tetra-O-acetylglucopyranosylester, såsom et bromid eller chlorid, sammen med triethylphosphinguldchlorid i nærværelse af et monovalent alkali-

5 metalsulfid.

Auranofin er et oralt aktivt terapeutisk middel, der er nyttigt som antiarthritisk middel til mennesker (J.Med.Chem.15, 1095 (1972), U.S. patent nr. 3.635.945).

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen, der er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte, repræsenteres ved følgende diagram:



I denne reaktion er Y brom, chlor, tosyloxy (toluolsulfonyloxy), brosyloxy (p-bromphenylsulfonyloxy), trifluormethansulfonyloxy eller mesyloxy (methansulfonyloxy), Ac er acetyl, M er et monovalent alkali-
 5 metal, såsom kalium eller natrium, og X er chlor, brom eller jod. Af bekvemmelighedsgrunde er Y fortrinsvis chlor eller brom, og X er også chlor, brom eller jod.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er fordelagtig sammenlignet med den fra U.S. patent nr. 3.635.945 kendte fremgangsmåde, fordi den er mere miljøvenlig, idet den undgår anvendelse af de ildelugtende mercapto-
 10 forbindelser. Desuden er fremgangsmåden ifølge opfindelsen mere øko-
 15 nomisk.

Konfigurationen i 1-stilling i sukkerudgangsmaterialerne (I) er vist at være enten α eller β . Fagfolk vil se, at fortrængning af et α -ha-
 20 logen vil give den ønskede β -konfiguration, som er til stede i auranofin (SN2). De svovlholdige esterudgangsmaterialer, såsom tosyloxy, vil på den anden side være i β -konfiguration, da man ikke kan forvente nogen ændring i konfiguration ved reaktion til dannelse af auranofin (SN1).

Udtrykket "bortgående gruppe" er den, der er defineret i den kendte teknik som den svagt basiske ioniske gruppe, som fortrænges af en nu-

cleofil gruppe, som i dette tilfælde er triethylphosphinguldthiogruppen. Se Organic Chemistry, Morrison og Boyd, 3. udgave (1973). Som ovenfor defineret er den bortgående gruppe et reaktionsdygtigt halogen- eller en reaktionsdygtig sulfonyloxy-molekylgruppe skabt under nucleofil substitution.

5

Reaktionen udføres mest bekvemt ved at bringe ca. ækvimolære mængder af en reaktionsdygtig 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylester (I), et reaktionsdygtigt triethylphosphinguld(I)halogenid(II) og enten natrium- eller kaliumsulfid (III) til at reagere i et opløsnings-
10 middelsystem, hvori reaktionsdeltagerne kan bringes i berøring med hinanden. F. eks. kan der mest bekvemt anvendes et indifferent to-faset system af organisk opløsningsmiddel og vand. Det mest almindeligt anvendte organiske opløsningsmiddel er en halogeneret kulbrinte, såsom tetrachlorkulstof, chloroform, methyldichlorid, ethylentetra-
15 chlorid eller o-dichlorbenzen. Andre med vand ublandbare organiske opløsningsmidler kan også anvendes, såsom benzenoide opløsningsmidler, såsom benzen, toluen eller xylén eller kulbrinter, såsom cyklohexan. Disse giver ringe fordel frem for halogenerede kulbrinter.

20 Betingelserne for reaktionen kan varieres af fagfolk, men mest nyttigt udføres reaktionen ved ca. stuetemperatur under omrøring i fra 1/2 til 6 timer, eller indtil reaktionen er fuldendt. Opvarmning til reaktionens tilbagesvalingstemperatur kan benyttes, men uden nogen udtalt fordel, og hvor det drejer sig om højt kogende opløsningsmidler, kan re-
25 aktionstemperaturen begrænses til ca. 75°C.

Udgangsmaterialerne til reaktionen er velkendte, f. eks. er et repræsentativt 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylhalogenid, bromi-
30 det beskrevet i Methods in Carbohydrate Chemistry, bind 2, side 434 (1963) af R.L. Whistler med flere. Andre fremstilles på lignende måde. Repræsentative tosyl, brosyl, trifluormethansulfonyl og mesylestere fremstilles f. eks. af 2,3,4,6-tetraacetyl- β -glucose ved de almene reaktionsmetoder, der er beskrevet i samme bind, side 244-245. De ter-
35 tiære phosphinguldhalogenider er beskrevet af B.M. Sutton med flere i J. Med. Chem. 15, 1095 (1972).

Reaktionsproduktet isoleres ved standardmetoder. F. eks. fraskilles

det organiske lag, vaskes og inddampes til dannelse af den ønskede rå auranofin, som så kan renses ved kromatografi eller fraktioneret krystallisation.

5 Det antages, at alkalimetalsulfidet reagerer i begyndelsen med det tertiære fosphingulldhalogenid til dannelse af natriumsaltet af den tertiære fosphingulldthiol, som på sin side reagerer med sukkeresteren. Der haves dog på dette tidspunkt intet eksperimentelt bevis for denne trinvis reaktion.

10 De følgende eksempler illustrerer opfindelsen nærmere. Alle temperaturer er i grader Celsius.

Eksempel 1.

15 En blanding af 1,2 g (5 mmol) natriumsulfidmonohydrat i 20 ml vand blev sat til en blanding af 2,0 g (5mmol) 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid og 1,7 g (5 mmol) triethylphosphinguld(I)chlorid i 20 ml chloroform og 20 ml vand. Efter omrøring ved stuetemperatur i en time blev lagene adskilt. Chloroformlaget blev vasket, tørret over magniumsulfat, filtreret og filtratet inddampet under reduceret tryk til dannelse af olieagtige rå auranofin. Dette materiale blev ledet over en aluminiumsøjle (Wohlm) under anvendelse af chloroform til dannelse af fast auranofin, som så blev omkrystalliseret af ethanol-vand til dannelse af et hvidt fast stof, smeltepunkt 99-
20 102°C $[\alpha]_D^{25}$ (1% methanol) = -52,4°. Udbytte 0,2 g (6%).

25 Ved i stedet for at anvende kaliumsulfid og/eller 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylchlorid fås et lignende produkt. Methylenchlorid kan benyttes i stedet for chloroform.

Eksempel 2.

35 En blanding af 3,4 g (10 mmol) triethylphosphinguld(I)chlorid med 10 mmol 1- β -tosyloxy-2,3,4,6-tetra-O-acetylglucose og 10 mmol kaliumsulfid i 80 ml methylenchlorid og 30 ml vand omrøres ved 0°C i en time og derefter ved stuetemperatur i 5 timer. Det organiske lag fraskilles, vaskes, filtreres og filtratet inddampes til dannelse af rå auranofin, der renses som i eksempel 1.

Ved i stedet at anvende mesyloxy eller brosyloxyesterne i molært ækvi= valente mængder fås samme produkt.

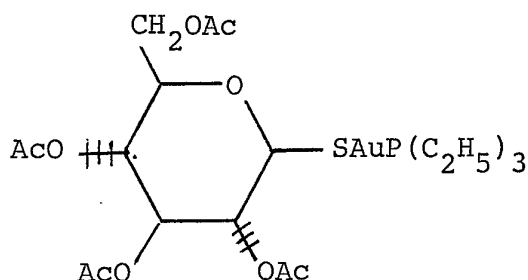
Eksempel 3.

- 5 En chloroformopløsning (25 ml) af 1,0 g (1,5 mmol) bis[(triethylphos= phin)auro]sulfid (Aust. J. Chem. 19, 547 (1966) fremstillet ved reak= tion af natriumsulfid med 2 mol ækvivalenter triethylphosphinchlorid i chloroform-vand) og 0,6 g (1,5 mmol) 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glu= copyranosylbromid blev omrørt ved stuetemperatur i 48 timer. Opløsnings=
- 10 midlet blev fjernet ved reduceret tryk. Remanensen blev rensat over si= licagel med benzol-ether (0 $\rightarrow$ 50%). Det fremkomne produkt blev krystal= liseret af methanol-vand til dannelse af auranofin, smeltepunkt 109- 111°C, $[\alpha]_D^{25}$ (1% methanol) = -53,3°. Udbytte 0,2 g (20%).

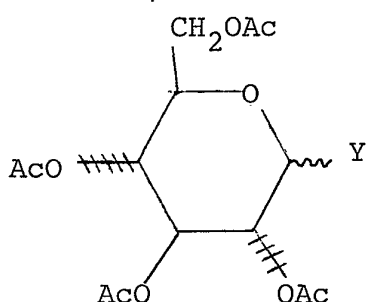
.5

P a t e n t k r a v.

1. Fremgangsmåde til fremstilling af auranofin med formlen



k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med den almene formel



5 hvor Ac er acetyl, og Y er brom, chlor, tosyloxy, brosyloxy, trifluor-methansulfonyloxy eller mesyloxy, omsættes med natrium- eller kalium-sulfid og triethylphosphinguld(I)chlorid, bromid eller jodid i et tofaset opløsningsmiddelsystem omfattende en halogeneret kulbrinte og vand.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at Y er α -brom eller α -chlor.

10 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den halogenerede kulbrinte er methylenchlorid.