

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **150519 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 2860/78

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 H 23/00**

(22) Indleveringsdag: 26 jun 1978

(41) Alm. tilgængelig: 31 dec 1978

(44) Fremlagt: 16 mar 1987

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 30 jun 1977 US 811641

(71) Ansøger: *SMITHKLINE BECKMAN CORPORATION; One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennssylvania
19101, US.

(72) Opfinder: David Taylor *Hilli; US, Blaine Mote *Sutton; US, Ivan *Lantos; US.

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af auranofin

DK 150519 B

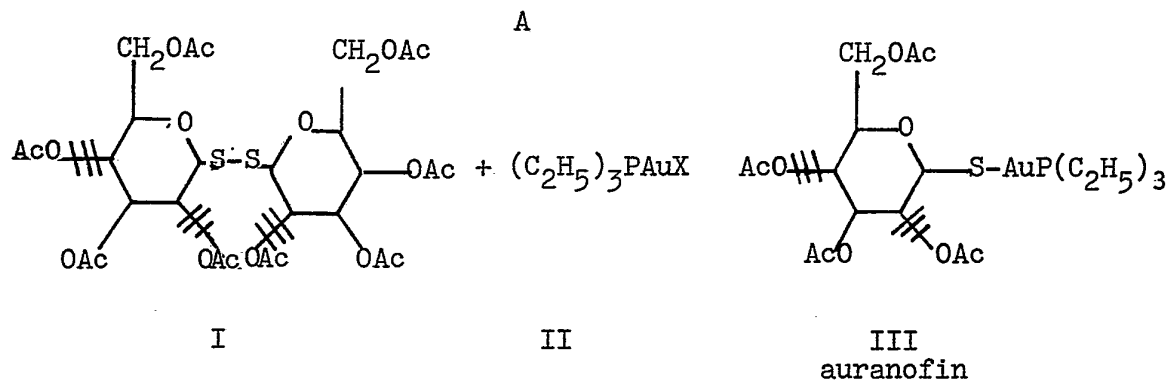
Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af det antiartritiske middel auranofin, som anvender et bis(polyacetyl=saccharid)disulfid plus en merkaptidforbindelse indeholdende gruppen $(C_2H_5)_3PAu$, som er i stand til at indgå i en bimoleculær fortrængning med disulfiddet.

Auranofin er blevet påvist at være et nyttigt oralt antiartritisk middel til mennesker (J. Med. Chem. 15, 1095 (1972), U.S. patent nr. 3.635.945). Ifølge denne tidligere litteratur fremstilles auranofin ved reaktion af et alkalimetalsalt af en 1-thio- β -glucopyranose

med et phosphinguldhalogenid. Denne reaktion adskiller sig klart fra opfindelsen, som er beskrevet i det følgende.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen, der er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte, kan illustreres ved følgende

5 reaktionskema:



I denne reaktion er Ac acetyl som i den kendte teknik. X er alkylthio med 1 til 6 carbonatomer, f.eks. methylthio, ethylthio eller allylthio, eller benzylthio eller phenethylthio eller triethylphosphinguldthio.

10 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er fordelagtig, fordi den er miljøvenlig, idet brugen af disulfider undgår ildelugtende merkaptoforbindelser.

Udgangsmaterialerne til fremgangsmåden ifølge opfindelsen er enten kendt eller fremstilles på syntetiske måder svarende til de kendte. 15 F.eks. fremstilles de tertiære phosphinguldmercaptider (II) ved reaktion af phosphinguldbromidiet eller chloridiet i chloroform-ethanol med thiolen i nærværelse af et molækvivalent base, se G.E. Coates m.fl. Aust. J. Chem. 19, 536 (1966). Sacchariddisulfidiet (I) fremstilles også på kendte måder, se Whistler, Methods in Carbohydrate 20 Chemistry, Academic Press, bind 2, 435 (1963).

25 Den ovenfor beskrevne reaktion udføres ved at bringe ækvimolære mængder af bis-sacchariddisulfiddet (I) og det ønskede tertiære phosphinguldmercaptid (II) til at reagere i et opløsningsmiddel, hvori reaktionsdeltagerne er opløselige, og overfor hvilke de er indifferente, såsom

med et almindeligt halogeneret kulbrinteopløsningsmiddel såsom chloroform, tetrachlorkulstof, ethylentetrachlorid eller methylenchlorid, et benzenoidt opløsningsmiddel, såsom benzen, toluen eller xylen, dimethylformamid, dimethylacetamid, æteriske opløsningsmidler, såsom diethyl ether eller dioxan, ethylacetat, ethylcarbonat, dimethylsulfoxid eller lavere alkanoler, såsom ethanol eller isopropanol.

Reaktionen får lov at fortsætte, indtil den er fuldstændt ved stuetemperatur til kogepunktet af opløsningsmidlet. Reaktionstiden afhænger af betingelserne. Det har dog vist sig, at det er bekvemt at opløse reaktionsdeltagerne i et egnet opløsningsmiddel, såsom chloroform eller methylenchlorid og lade blandingen henstå ved stuetemperatur fra omkring en nat til tre til fire dage.

Det ønskede produkt, auranofin, isoleres på standardmåder. Dette kan f.eks. være ved afdampning af opløsningsmidlet og rensning af reaktionsproduktblandingen ved kromatografi eller fraktioneret krystallisation.

Som ovenfor nævnt kan X variere meget og indbefatte alkylthio, benzylthio, phenethylthio og triethylphosphinguldthio.

De følgende eksempler tjener til at illustrere reaktionerne ifølge opfindelsen. Alle temperaturer er i °C.

Eksempel 1

En chloroformopløsning (30 ml) af 1,0 g (2,8 mmol) methylthio (triethylphosphin)guld og 2,0 g (2,8 mmol) bis (2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl) disulfid blev omrørt ved stuetemperatur i 48 timer. Efter filtrering blev opløsningsmidlet fjernet i vakuum, og den farveløse olie blev behandlet med 1,0 ml methanol. Det fremkomne faste stof blev fjernet og tørret til dannelse af 2,2 g materiale, som blev behandlet med 15 ml varm methanol, filtreret og fortyndet med 10 ml vand til dannelse af 1,1 g udgangsdisulfid. Yderligere 10 ml vand blev sat til modervæskerne, og krystallerne, som dannedes, blev fjernet ved filtrering, opløst i 3 ml benzen, filtreret og opløsningsmidlet fjernet i vakuum. Omkrystallisation af remanensen gav 0,38 g. (20%) auranofin, smeltepunkt 104-107°C/ α_D^{25} (1% methanol) = -58,7°.

Reaktionen kan også udføres ved reaktionsblandingens tilbagesvalings-temperatur for at formindske reaktionstiden og få en mere effektiv omdannelse af disulfidudgangsmateriale.

- 5 Andre mercaptider, såsom ethylthio (triethylphosphin)guld, propylthio (triethylphosphin)guld, n-butylthio-(triethylphosphin)guld, i-butylthio(triethylphosphin)guld og benzylthio(triethylphosphin)guld [G.E. Coates m.fl., Aust. J. Chem. 19, 539 (1966)] samt deres ligeartede triphenylphosphinforbindelser [C. Kowala m. fl., Aust. J. Chem. 19
- 10 547 (1966)] kan anvendes i stedet for i ækvimolære mængder ved ovenstående reaktion.

Eksempel 2

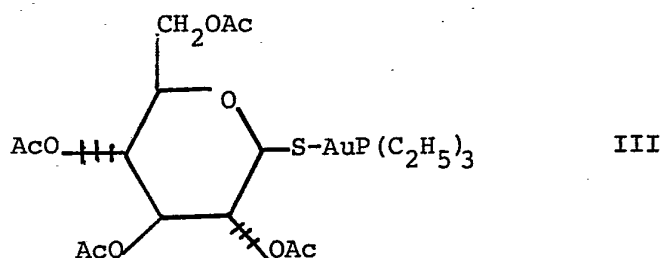
- 15 En chlorformopløsning (25 ml) af 1,0 g. (1,5 mmol) bis [(triethylphosphin)aur]sulfid [Aust. J. Chem. 19, 552 (1966)] og 1,1 g (1,5 mmol) bis (2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)disulfid blev omrørt natten over ved stuetemperatur, filtreret og opløsningsmidlet fjernet ved reduceret tryk. Remanensen blev så kromatograferet over silicagel
- 20 under anvendelse af gradienteluering (benzen til chloroform). Chloroform (100%) eluering gav en farveløs olie, som blev krystalliseret af methanol-vand til dannelsen af auranofin, smeltepunkt 106-109°C.
- Udbytte 0,5g = 46%.

25

P a t e n t k r a v

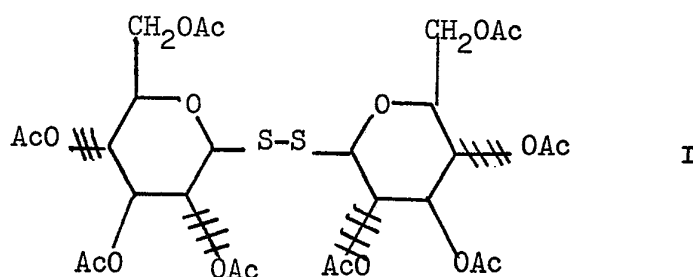
1. Fremgangsmåde til fremstilling af auranofin med formlen:

30



35

k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen af formlen:



hvor Ac er acetyl, omsættes med en forbindelse af formelen:



hvor X er alkylthio med 1 til 6 carbonatomer, benzylthio, phenethylthio eller triethylphosphinguldthio, i et organisk opløsningsmiddel, hvori reaktionsdeltagerne er opløselige, og som er kemisk indifferent overfor reaktionsdeltagerne.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet ved, at opløsningsmidlet er methylenchlorid, og reaktionstemperaturen er fra ca. stuetemperatur op til reaktionsblandings kogepunkt.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet ved, at X er methylthio.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet ved, at X er triethylphosphinguldthio.

Fremdragne publikationer:

US patent nr. 3635945.