

21 MAY 1972



Int. Cl. C07D/AG1K

426543

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELLI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 207 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,
Indiana, Estados Unidos.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO NICOTINICO
Y/O".

Referencia: Patente Estadounidense n.º 362-010 del 22-5-71

BAD ORIGINAL



1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de derivados de aldosa de ácido micofenólico que
son útiles para afectar al desarrollo de las células tumo-
rales transplantadas a huéspedes animales, en el estudio de
3 los mecanismos mediante los cuales los tumores malignos afec-
tan a un huésped animal en el tratamiento de la psoriasis y
gota, e intermediarios útiles en la preparación de los mis-
mos.

10 El tratamiento del cáncer plantea graves problemas de-
bido a que la enfermedad abarca muchos tipos de tumores ma-
lignos. Estos problemas han despertado un gran interés en el
estudio de una variedad de agentes antitumorales y de los
métodos por los cuales estos agentes evitan el ataque sobre
un huésped animal. Además, existe un gran interés en los agen-
tes antitumorales con objeto de complementar el arsenal de la
15 profesión médica en el tratamiento del cáncer.

20 La psoriasis es una enfermedad crónica común de la
piel de causas indeterminadas. Las características de la
psoriasis son manchas persistentes de rojez cubiertas de cos-
tras. La enfermedad está determinada en parte por un rasgo
genéticamente dominante. Aunque está ausente en el nacimiento,
puede comenzar en cualquier edad desde la infancia hasta una
edad extraordinariamente avanzada. Sin embargo, la psoriasis
no parece ser una enfermedad contagiosa; no existen factores
25 causantes conocidos de la misma en el ambiente.

 En las manchas de la psoriasis, las células de la epi-
dermis crecen y se multiplican hasta siete veces más deprisa
que las células normales de la epidermis.

30 Ningún método terapéutico conocido garantiza la cura-
ción. Los agentes actualmente utilizados en el tratamiento de



1 la psoriasis con la luz ultravioleta, el alquitrán de hulla
el mercurio amoniaco, la entralina y los corticosteroides
tópicos. El metotrexato ha sido utilizado para tratar la
5 tratamiento va acompañado de graves efectos secundarios. Tam-
bién se han utilizado en el tratamiento de esta enfermedad
las drogas antimetabólicas como aminopterina, tioguanina
y azaribina.

10 Aunque la psoriasis raras veces afecta a la salud ge-
neral del paciente, la enfermedad puede ser debilitante. Los
efectos psicológicos, infecciones secundarias, picazón y ma-
nifestaciones artríticas se encuentran entre los síntomas mo-
lestos que aparecen. Por lo tanto, existe la necesidad conti-
nua de agentes mejorados para el tratamiento de esta enferme-
15 dad.

Otra enfermedad frecuentemente debilitante es la gota.
La gota es causada por depósitos de cristales de ácido úrico
en los tejidos, especialmente en el cartilago de las articu-
laciones, huesos y riñón. Estos depósitos de cristales de
20 ácido úrico son el resultado de un aumento del ácido úrico
circulante, estado conocido como hiperuricemia. Los agentes
terapéuticos actualmente empleados en el tratamiento de la
hiperuricemia van generalmente acompañados de efectos secun-
darios indeseables, tales como espasmo gastrointestinal, de-
25 presión de la médula del hueso y reacciones de la piel. Exis-
te una demanda de agentes mejorados que reduzcan los niveles
de ácido úrico en suero sin producir efectos secundarios inde-
seables.

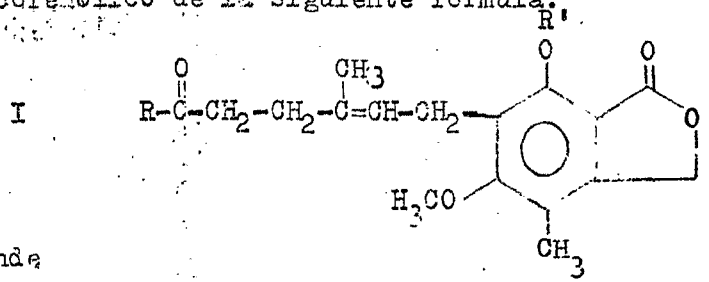
30 El ácido nicofenólico, a partir del cual se preparan
los compuestos de esta invención, es un producto natural muy



1 conocido. Aislado por primera vez en 1836, se sabe que el
 ácido micofenólico presenta propiedades antifúngicas, anti-
 bacterianas, antivirales y antitumorales. El ácido micofenó-
 lico también es útil en el tratamiento de la psoriasis y de
 5 la hiperuricemia. El glucurónido del ácido micofenólico, el
 metabolito natural de dicho ácido, también presenta activi-
 dad antitumoral según se ha indicado en la bibliografía.

Esta invención se refiere a nuevos derivados de ácido
 micofenólico de la siguiente fórmula:

10



donde

15

R representa OH, alcoxi inferior de 1 a 5 átomos de car-
 bono o amilo y

R' representa

20

- a) β-D-glucopiranosilo.
- b) β-D-galactopiranosilo,
- c) β-D-alopiranosilo,
- d) β-D-gulopiranosilo,
- e) β-D-ribofuranosilo,
- f) β-D-ribopiranosilo o
- g) β-D-xilopiranosilo;

25

cuando R es alcoxi inferior, R' puede representar adi-
 cionalmente cualquiera de los radicales (a) a (g) peraci-
 latos por alcoilo C₂-C₄ o benzoilo;

y las sales de sales alcalinos y alcalino-térreos, farma-
 céuticamente aceptables, obtenidas a partir de estos compues-
 30 tos cuando R es OH.



1 Los compuestos de Fórmula I donde R' representa (a)
a (g) son útiles para influir sobre el desarrollo de las cé-
lulas tumorales transplantadas en huéspedes animales, en el
estudio de los mecanismos por los cuales los tumores malignos
5 afectan a un huésped animal en el tratamiento de la psoriasis
y de la gota. Los compuestos de Fórmula I donde R' representa
un radical (a) a (g) peracilado son intermediarios útiles.

El alcance de los compuestos de acuerdo con esta in-
vención es el definido anteriormente. En los radicales defi-
nidos aquí, como alcoxi inferior, la porción alquilo puede
10 ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada. En los
compuestos intermedios, la peracilación se refiere a la acila-
ción completa de los grupos hidroxilo en los respectivos ra-
dicales R'.

15 En el caso de las sales, puede seleccionarse un metal
alcalino o alcalino-térreo para formar una sal con ventajas
especiales, tales como solubilidad rápida o facilidad de cris-
talización; pero en cualquier caso, la sal formada debe ser
farmacéuticamente aceptable. Las sales representativas y ade-
20 cuadas son las de sodio, potasio, litio, magnesio y calcio.

Los compuestos de esta invención no se preparan fácil-
mente por los métodos convencionales de formación de glicosi-
dos. Por ejemplo, el método de síntesis de Koenigs-Knorr
(H. Krauch y W. Knorr, "Organic Name Reactions", John Wiley
and Sons, New York, N.Y., 1964, pág. 314) ha sido utilizado
25 para preparar el estabólito natural del β -D-glucurónido
[K. Arino, S. Okumura, y M. Arita, J. Antibiotics 23 (8), 408-
413 (1970)]. Sin embargo, se ha encontrado que el método de
Koenigs-Knorr no es útil en la preparación de los nuevos com-
30 puestos de esta invención.



1974

1 Los compuestos de esta invención se preparan haciendo reaccionar un haluro de per-O-acilglicosilo con un éster de ácido micofenólico en presencia de una base no nucleofílica.

5 Los derivados de ésteres de ácido micofenólico útiles en la preparación de estos compuestos son conocidos en la técnica [véase, por ejemplo, J. Med. Chem. 14, 305 (1971)].

10 Los haluros de per-O-acilglicosilo apropiados utilizados para preparar los compuestos de esta invención también son conocidos en la técnica. Para una revisión de la química de estos compuestos, véase Advan. Carbohydr. Chem. 10, 207-256 (1955). Los haluros de per-O-acetilglicosilo son los más frecuentemente utilizados. Sin embargo, también son útiles otros haluros de acilglicosilo, por ejemplo los otros haluros de per-(alcanoil C₂-C₄)glicosilo y los haluros de per-O-benzoilglicosilo. De los diversos haluros útiles, los más comúnmente empleados son los bromuros y cloruros, ya que los yoduros se descomponen fácilmente y los fluoruros son menos reactivos.

15 Las bases no nucleofílicas, como las aminas con impedimento estérico o la quinoleína, que no interaccionan con el haluro de per-O-acilglicosilo pero que absorben el haluro de hidrógeno liberado, son adecuadas para uso en esta reacción. Se consiguen típicamente buenos resultados con esta reacción cuando el número de moles de haluro de per-O-acilglicosilo es equivalente o hasta unas tres veces mayor que el número de moles del éster micofenólico empleado.

20 Convenientemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico polar como, por ejemplo, dimetil sulfoxido. Las sustancias reaccionantes se calientan a temperatura comprendidas aproximadamente entre 50 y 100°C y



1 preferiblemente entre 75 y 80°C. Bajo estas condiciones, la
reacción es habitualmente completa en unas 25 a 48 horas.

5 En un tratamiento típico, el hidroháluro de amina formado durante el transcurso de la reacción antes descrita se separa por precipitación en un disolvente como xileno o tolueno, enfriando durante varias horas. El xileno es especialmente adecuado porque forma un azeótropo convenientemente separado con la dimetilformamida.

10 El filtrado de la precipitación anterior se evapora a vacío y el residuo se disuelve en un disolvente como, por ejemplo, éter dietílico. Si es necesario, se separa de nuevo el sólido no disuelto y el filtrado etéreo se evapora a vacío para dar compuestos de Fórmula I donde R' es un radical (a) a (g) peracilado. En general, estos compuestos son útiles
15 como intermediarios sin más purificación en este momento.

Los grupos acilo del radical R' se separan por tratamiento con una base. Generalmente es útil una solución saturada de amoníaco en alcohol para desacilar la porción de azúcar sin afectar a la función éster del radical ácido micofenólico.
20

La mezcla de reacción resultante de la etapa de desacilación se trata para separar el exceso de haluro de per-O-acilglicosilo. En un método preferido, se separa el disolvente y el residuo se disuelve en agua. Esta solución se extrae con
25 un disolvente orgánico como el cloroformo. El haluro de per-O-acilglicosilo que no ha reaccionado se separa en la fase acuosa para dar en la fase orgánica un compuesto de Fórmula I donde R es alcoxí. El compuesto se separa y caracteriza por procedimientos muy conocidos. A partir de este derivado alcoxi,
30 se preparan convenientemente otros derivados alcoxi co-



1974

1 rrespondientes a la Fórmula I por técnicas rutinarias de inter-
cambio de éster.

Los compuestos de Fórmula I donde R es OH se prepara-
ran por procedimientos normales para la hidrólisis y escisión
5 de los ésteres [véase J. Amer. Chem. Soc. 55, 4079 (1933)] a
partir de los ésteres correspondientes obtenidos en la forma
aquí descrita.

Los compuestos de Fórmula I donde R es OH pueden hacer-
se reaccionar para obtener las correspondientes sales de me-
tales alcalinos y alcalino-térreos especificadas. En esta
10 nueva reacción, el ácido antes mencionado se hace reaccionar
lentamente con una cantidad estequiométrica de una base ade-
cuada, generalmente sin calentar, para obtener la sal corres-
pondiente. Estas reacciones son de un tipo conocido en la
15 técnica y las operaciones particulares empleadas para prepa-
rar estas sales se realizan de acuerdo con estos procedimien-
tos conocidos.

Los compuestos de Fórmula I donde R es NH₂ se preparan
por reacción del correspondiente compuesto donde R es alcoxi,
20 especialmente donde R es metoxi, con amoníaco en metanol du-
rante unos 3 días o más. El producto se recupera por procedi-
mientos habituales.

Los compuestos de Fórmula I donde R' es β-D-glucopira-
nosilo o tetraacetil-β-D-glucopiranosilo son compuestos pre-
25 ferido. El hábito de tetra-acetil-α-D-glucosilo de partida
utilizado en la preparación de estos compuestos es más fácil-
mente accesible y, además, menor costo. Por lo tanto, los
glucopiranosilos de Fórmula I resultantes son superiores, pre-
sentando las ventajas de una mayor disponibilidad y menor
30 precio de costo.



1
5

Los nuevos compuestos de Fórmula I donde R' representa radicales (a) a (g) son útiles para influir en el desarrollo de las células tumorales transplantadas en animales huéspedes en el estudio del mecanismo por el cual los tumores malignos atacan al huésped animal.

5
10

Para ensayar los diversos compuestos de Fórmula I se utilizaron procedimientos normalizados. Estos procedimientos han sido descritos por I.S. Johnson y colaboradores en Cancer Res. 20, 1016 (1950). Más recientemente M.J. Sweeney y colaboradores evaluaron la actividad antitumoral del ácido micofenólico para estos métodos [véase Cancer Res. 32, 1795 (1972)].

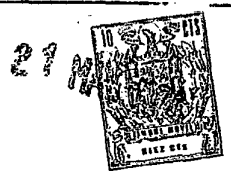
METODO

15
20
25

Se implanten unos fragmentos de tumor sólido subcutáneamente por trocar en la región axilar de ratones y ratas. Los animales reciben diariamente unas dosis intraperitoneales de los compuestos de ensayo durante 7 a 10 días después de la implantación. Unos grupos de control de ratas o ratones que padecen un tumor reciben diariamente dosis de vehículos solamente. La terapia contra los tumores de rápido desarrollo se inicia 24 horas después de la implantación. El tratamiento del mieloma de células plasmáticas X5563 se retrasa durante 3 a 5 días después de la implantación. La inhibición del desarrollo del tumor se determina comparando el diámetro medio del tumor del grupo tratado (T) con el del grupo de control (C), expresando el resultado como porcentaje de inhibición.

30

Las leucemias son iniciadas por una inyección intraperitoneal de una suspensión celular de homogeneizado de bazo. Comenzando 24 horas después de la implantación y continuando durante 6 a 10 días, los compuestos de ensayo son administra-



1

5

10

15

20

25

30

dos por inyección intraperitoneal. La respuesta es determinada comparando la vida media de los grupos tratados (T) con la de los grupos de control (C) y la actividad se expresa como porcentaje de prolongación de la vida.

Para describir los sistemas tumorales ensayados, se utilizan las siguientes abreviaturas:

		<u>Huésped^a</u>
MLS	Linfosarcoma Mecca	AKR
Ca-755	Adenocarcinoma 755	C57BL/6
GLS	Linfosarcoma de Gardner	C3H
L1210	Leucemia linfocítica L1210	DBA/2
Walker 256	Carcinosarcoma de Walker 256	SD ^b rata
X5563	Mieloma de células plasmáticas X5563	C3H
S-91	Melanoma S-91	DBA/1

a - Las designaciones de la variedad ratón se adaptan a la lista de The Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice (Staats, J. "Standardized Nomenclature for Inbred Strains of Mice: Fourth Listing" Cancer Res. 28: 39-420 (1968))

b - Sprague-Dawley.

La Tabla I ilustra la utilidad de los compuestos antes definidos como agentes antitumorales contra el linfoma de Mecca.



1974

1

TABLA I

Actividad antitumoral contra linfosarcoma de Mecca

	<u>Compuesto de Fórmula I</u>		<u>Dosis^a</u> (mg/kg x nº de días)	<u>Diámetro me- dio del tu- mor T/C (mm)</u>	<u>Inhibición del desa- rrollo del tumor</u>
	<u>R¹</u>	<u>R</u>			
5	β -D-glucopira- nosilo	OC ₂ H ₅	100 x 7	12,2/23,5	48
	β -D-glucopira- nosilo	OC ₂ H ₅	100 x 7	0/16,1	100
	β -D-glucopira- nosilo	OC ₂ H ₅	150 x 9	9,6/26,4	64
10	β -D-glucopira- nosilo	OC ₂ H ₅	150 x 7	0/16,1	100
	β -D-glucopira- nosilo	OCH ₃	145 x 9	8,4/26,4	68
	β -D-glucopira- nosilo	OCH ₃	150 x 8	14,2/24,4	42
15	β -D-galactopi- ranosilo	OC ₂ H ₅	100 x 7	16,7/23,5	29

^a Las dosis se administraron una vez al día durante el número de días establecido.

La Tabla II ilustra la utilidad de diversos compuestos de fórmula I donde R¹ es β -D-glucopiranosilo contra una variedad de sistemas tumorales.

20

TABLA II

Comparación de las actividades antitumorales

	<u>R</u>	<u>Sistema</u>	<u>Dosis^a</u>	<u>Diámetro me- dio del tu- mor T/C (mm)</u>	<u>Inhibición del desa- rrollo, %</u>
			(mg/kg x días)		
25	OCH ₃	Ca-755	145 x 9	9,3/18,2	49
	OC ₂ H ₅	Ca-755	150 x 9	10,3/18,2	44
	OC ₂ H ₅	Ca-755	100 x 3 150 x 7	10,7/20,8	49
30	OCH ₃	GLS	145 x 9	17,9/29,4	39



TABLA II (continuación)

R	Sistema	Dosis ^a (mg/kg x días)	Diámetro medio del tumor T/C (mm)	Inhibición del desarrollo, %
OC ₂ H ₅	GLS	150 x 9	15,6/29,4	47
OCH ₃	Walker 256	150 x 8	0/27,0	100
OCH ₃	S-91	150 x 8	13,5/15,8	15
OCH ₃	X5563	150 x 8	12,1/17,6	31
OC ₂ H ₅	X5563	100 x 3 150 x 7	2,2/17,2	29

^a Las dosis fueron administradas una vez al día durante el número especificado de días.

La Tabla III ilustra además la actividad antitumoral de dos compuestos de Fórmula I donde R' es β-D-glucopiranosilo contra dos sistemas de leucemia.

TABLA III

Comparación de las actividades antileucémicas

R	Sistema	Dosis (mg/kg x días)	Vida media T/C	Prolongación de la vida
OCH ₃	G1498	150 x 10	19,1/14,5	32
OC ₂ H ₅	G1210	150 x 10	18,0/15,4	16

Cuando se utilizan como agentes antitumorales, los compuestos de Fórmula I donde R' representa (a) a (g) pueden ser administrados por vía oral o parenteral. Aunque la dosis administrada variará de acuerdo con factores tales como el sistema tumoral implicado, el compuesto que está siendo utilizado y la gravedad de la enfermedad, los compuestos de Fórmula I antes indicado son típicamente eficaces como agentes antitumorales cuando se administran en una proporción de aproximadamente 40 mg/kg a 300 mg/kg.



1
5
10
15
20
25
30

Es sabido que el ácido micofenólico se convierte in vivo en su derivado glucurónico menos tóxico. En los nuevos compuestos de esta invención, un radical carbohidrato bloquea el grupo fenólico del ácido micofenólico y con ello bloquea esta formación del glucurónido. Por estudios iniciales de la bilis y de la orina procedente de animales que reciben un compuesto típico de Fórmula I, el 6-[4-(β-D-glucopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato de metilo, no revelan una cantidad detectable de ácido micofenólico o de glucurónido de ácido micofenólico. Esto indicaría que el radical carbohidrato no puede experimentar hidrólisis en el hígado. La comprensión del mecanismo único mediante el cual los compuestos de esta invención presentan actividad antitumoral servirá para aclarar el mecanismo de acción del ácido micofenólico y para proporcionar nuevos conocimientos de los sistemas tumorales inhibidos por estos agentes.

En otro aspecto, los compuestos de Fórmula I donde R' representa (a) a (g) son útiles en el tratamiento de la psoriasis. Cuando se utiliza en esta realización, un compuesto de Fórmula I puede ser administrado a un ser humano que sufra de psoriasis por vía oral, parenteral o tópica. Cuando se administra tópicamente, la cantidad de compuesto específico de Fórmula I eficaz para tratar la psoriasis se aplica directamente a la lesión psoriática. Para uso oral, se administra por vía oral un compuesto específico de Fórmula I en tabletas o cápsulas o en una solución o suspensión líquida. Una forma preferida de administración oral es mediante cápsulas de gelatina. Una formulación típica en cápsulas es la siguiente: 9,4 kg del compuesto específico de Fórmula I se mezclan íntimamente con 4 kg de almidón y la mezcla se introduce en



1 cápsulas de gelatina telescópicas vacías. Cada cápsula contiene los siguientes ingredientes:

- 400 mg del compuesto específico de Fórmula I
- 400 mg de almidón.

5 Para uso tópico es preferible formular los compuestos de esta invención, por ejemplo, como ungüentos o soluciones.

Un ungüento típico útil en la aplicación de un compuesto específico de Fórmula I a una lesión psoriática contiene los siguientes ingredientes por gramo de ungüento:

10	Compuesto específico de Fórmula I	50 mg
	Poliethylenglicol 300 (N.F.)	600 mg
	Poliethylenglicol 4000 (U.S.)	350 mg

Una solución típica contiene los siguientes ingredientes por gramo de solución:

15	Compuesto específico de Fórmula I	50 mg
	Poliethylenglicol 300 (N.F.)	950 mg

20 Por administración tópica, se aplica un compuesto específico de Fórmula I, formulado como se ha indicado anteriormente, a una lesión psoriática, en una proporción que varía entre 2 mg/cm² de superficie de piel por día y 300 mcg/cm² de superficie de piel por día, hasta que se controla el proceso psoriático. La formulación típica puede ser aplicada diariamente durante 14 días utilizando un apósito oclusivo continuo. La concentración de compuesto específico de Fórmula I en la formulación puede variar entre aproximadamente 25 0,05 % y 5%; con estas concentraciones, una dosis de 0,01 ml de, por ejemplo, un ungüento por centímetro cuadrado de superficie de piel suministra solamente la cantidad necesaria de compuesto específico de Fórmula I. La dosis tópica diaria de compuesto específico de Fórmula I para una persona de 30

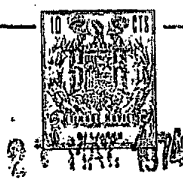


1 70 kg no debe pasar de 1,5 g aproximadamente.

5 Para administración oral, puede emplearse una dosis diaria de 1 a 10 g aproximadamente de compuesto específico de Fórmula I, en dosis divididas, por ejemplo de 3 a 4 veces al día, utilizando cualquiera de las formas de dosis oral comúnmente aceptadas.

10 Todavía en otro aspecto, los compuestos de Fórmula I donde R' representa (a) a (g) son útiles en el tratamiento de la hiperuricemia. Para conseguir un efecto reductor del ácido úrico, se administran de unos 200 a unos 5000 mg/kg/día de un compuesto específico de Fórmula I, ya sea por vía oral o parenteral, a un ser humano con un elevado nivel de ácido úrico en suero. Aunque puede emplearse cualquier compuesto específico de Fórmula I para la administración oral, habitualmente se emplean las sales de metales alcalinos de los compuestos de Fórmula I donde R es OH para la administración parenteral. Entre las sales de metales alcalinos, son especialmente útiles las sales de sodio y potasio.

20 Cuando se preparan los compuestos específicos de Fórmula I para su administración parenteral, es conveniente formular el agente en ampollas. Por ejemplo, puede prepararse una ampolla conteniendo 220 mg de 6-[4-(β-D-glucopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato sódico, 5 mg de fenol y 2 ml de agua. Análogamente, pueden utilizarse ampollas conteniendo 620 mg de 6-[4-(β-D-glucopiranosil)-5-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato sódico, 0,4 ml de etanol, 0,042 mg de alcohol bencílico, 10 mg de fenol, 14 mg de fosfato potásico monobásico, 10 mg de citrato sódico y 4 ml de agua. El pH de esta solución se
25
30 ajusta, si es necesario, a un valor de 7 aproximadamente por



1 adición de un ácido o una base, como sea necesario, antes de su introducción en ampollas.

5 Para administración oral, es preferible administrar los compuestos en cápsulas de gelatina telescópicas. Por ejemplo, pueden prepararse cápsulas conteniendo cada una de ellas 260 mg de ácido 6-[4-(β-D-glucopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoico y hasta 700 mg de talco, gel de sílice, almidón o celulosa microcristalina, sólo o en combinación, hasta 20 mg de estearato magnésico y hasta 50 mg de ácido esteárico.

10 La preparación de los compuestos de esta invención es ilustrada además mediante los siguientes ejemplos específicos:

EJEMPLO 1

15 6-[4-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato de etilo

20 Se añaden 10,2 g de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α,D-glucopiranosilo a una solución de 7,4 g de éster etílico del ácido micofenólico y 10 g de N-etil-di-isopropilamina en 80 ml de dimetilformamida; la mezcla se agita y calienta a 85-90°C en un baño de aceite. Al cabo de 2 horas, se añaden 10,2 g adicionales de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α,D-glucopiranosilo; esta mezcla se agita y calienta durante 5 horas. En este momento se añade una tercera porción de 25 10 g de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α,D-glucopiranosilo y 5 g adicionales de N-etil-di-isopropilamina; esta mezcla se agita y calienta durante 18 horas. En este momento se agrega una cuarta porción de 10 g de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α,D-glucopiranosilo; esta mezcla se agita y calienta durante otras 4 horas. La mezcla de reacción así obtenida se 30



1 vierte en 1 litro de xileno y la solución resultante se en-
fría en un frigorífico durante 1 hora. Se forma un precipita-
do que se separa por filtración, lavando con xileno. Los fil-
trados combinados se evaporan a vacío y el residuo así obte-
5 nido se recoge en unos 800 ml de éter dietílico. El sólido
no disuelto se separa por filtración y el filtrado de éter
dietílico se evapora a vacío para dar 6-[4-(2,3,4,6-tetra-O-
acetil-β-D-glucopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-
4-metil-4-hexenoato de etilo: El RMN indica la presencia de
10 cuatro picos de acetilo a δ 2,1-2,2 ppm.

EJEMPLO 2

6-[4-(β-D-Glucopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-

4-metil-4-hexenoato de etilo

13 El 6-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-6-
metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato de eti-
lo obtenido en la forma descrita en el Ejemplo 1 se disuelve
en 150 ml de etanol y esta solución se agrega a una solución
enfriada (alrededor de -30°C) de etanol (250 ml)-amoníaco
20 (agregada hasta dar un volumen total de unos 500 ml). La so-
lución resultante se deja volver a la temperatura ambiente y
después se agita durante 24 horas. Los disolventes se evapo-
ran a vacío. El residuo se disuelve en 250 ml de agua y esta
solución se extrae dos veces con cloroformo (300 ml cada vez).
25 El extracto cloroformico se seca sobre sulfato sódico y se
evapora a vacío. El residuo se recrystaliza dos veces en eta-
nol para dar 3,5 g de 6-[4-(β-D-glucopiranosil)-6-metoxi-7-
metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato de etilo, p.f.
56-59°C.

Análisis para C₂₅H₃₄O₁₁ (%):

30



1 Calculado : C, 58,81; H, 6,71; O, 34,47
 Encontrado: C, 58,77; H, 6,59; O, 34,40.

EJEMPLO 3

5 6-[4-(β-D-glucopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-

4-metil-4-hexenoato de metilo

 Se añaden 8 g de 6-[4-(β-D-glucopiranosil)-6-metoxi-
7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato de etilo a una
solución de 5 g de N-etil-di-isopropilamina en 200 ml de me-
tanol. La solución resultante se calienta a reflujo bajo ni-
trógeno durante 48 horas. Después el disolvente se separa a
10 vacío. El residuo así obtenido se recristaliza en metanol-
benceno dando 4,8 g de 6-[4-(β-D-glucopiranosil)-6-metoxi-7-
metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato de metilo, p.f.
70-73°C.

15 Análisis para C₂₄H₃₂O₁₁ (%):
 Calculado : C, 58,05; H, 6,50; O, 35,45
 Encontrado: C, 58,05; H, 6,42; O, 35,64

EJEMPLO 4

20 Acido 6-[4-(β-D-glucopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-fta-

lanil]-4-metil-4-hexenoico

 Se añaden 8 ml de N-etil-di-isopropilamina y 10 ml de
agua a una solución de 3 g de 6-[4-(β-D-glucopiranosil)-6-
metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato de eti-
lo en 60 ml de metanol. La solución resultante se calienta a
25 reflujo durante 132 horas. Se añaden 2 ml adicionales de
N-etil-di-isopropilamina y se continúa calentando a reflujo
durante 48 horas más. Los disolventes se evaporan a vacío y
el residuo así obtenido se disuelve en 50 ml de agua. Esta
solución acuosa se ajusta a pH aproximadamente 7,6 con hidróxi-
do sódico diluido y después se extrae tres veces con 25 ml de

30



1 cloroformo cada vez. La solución acuosa resultante se ajusta
a pH 4,5 aproximadamente con ácido clorhídrico diluido y des-
pués se extrae dos veces con 25 ml de éter dietílico cada vez
y 12 veces con 25 ml de cloroformo cada vez. Los 12 extractos
5 clorofórmicos se combinan, se secan sobre sulfato sódico y
se evaporan a vacío. El residuo así obtenido se cristaliza
en acetato de etilo-benceno para dar 550 mg de ácido 6-[4-
(β-D-glucopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-
metil-4-hexenoico, p.f. 179-181°C.

10 Análisis para C₂₃H₃₀O₁₁ (%):

Calculado : C, 57,25; H, 6,26; O, 36,47

Encontrado: C, 57,09; H, 6,44; O, 36,44.

EJEMPLO 5

15 6-[4-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-6-metoxi-
7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato de etilo

Se añaden lentamente 6,7 g de bromuro de 2,3,4,6-te-
tra-O-acetil-d,D-galactopiranosilo a una solución de 6 g del
éster etílico de ácido micofenólico y 4 g de N-etil-di-isopro-
20 pilamina en 80 ml de dimetilformamida; la mezcla se agita y
calienta a 75-80°C en un baño de aceite durante 48 horas. Des-
pués la mezcla de reacción se agrega sobre 200 ml de xileno
y la solución resultante se refrigera durante 3 horas. Se
forma un precipitado que se separa por filtración. El filtra-
do se evapora a vacío para dar 6-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-
25 β-D-galactopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-
metilhaxenoato de etilo.

EJEMPLO 6

30 6-[4-(β-D-Galactopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-
4-metil-4-hexenoato de etilo

Se disuelve el 6-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galac-



1 topil-(β-D-galactopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metilhexe-
 noato de etilo, obtenido como se describe en el Ejemplo 5,
 en una solución enfriada (alrededor de -30°C) de etanol
 (200 ml) - amoníaco (disuelto para dar un volumen total de
 5 unos 400 ml). La solución resultante se deja volver a la tem-
 peratura ambiente y después se agita durante 18 horas. Los
 disolventes se separan a vacío. Al residuo así obtenido se
 añaden 100 ml de agua y 100 ml de cloroformo. Se separa la
 capa cloroformica. La capa acuosa se extrae de nuevo con
 10 tres porciones de 75 ml de cloroformo. Los extractos cloro-
 fórmicos combinados se secan sobre sulfato sódico y se eva-
 poran a vacío. A este residuo se añaden 250 ml de agua y
 15 150 ml de éter dietílico. Se separa la capa acuosa, se lava
 dos veces más con éter dietílico (150 ml cada vez) y se eva-
 pora a vacío. El residuo resultante se cristaliza en etanol
 para dar 1,6 g de 6-[4-(β-D-galactopiranosil)-6-metoxi-7-
 metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexanoato de etilo, p.f.
 64-68°C.

20 Análisis para C₂₅H₃₄O₁₁ (%):
 Calculado: C, 58,81; H, 6,71; O, 34,47
 Encontrado: C, 58,55; H, 6,91; O, 34,75.

EJEMPLO 7

6-[4-(β-D-Galactopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftala-
nil]-4-metil-4-hexanoato de metilo

25 Se añaden 500 mg de 6-[4-(β-D-galactopiranosil)-6-
 metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexanoato de etilo
 a una solución de 20 ml de metanol y 1 ml de N-etil-di-
 isopropilamina. La solución resultante se calienta a reflujo
 durante 48 horas. El disolvente se evapora a vacío y el re-
 30 siduo así obtenido se cristaliza en etanol para dar 362 mg



1 de 6-[4-(β-D-galactopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato de metilo, p.f. 141-142°C.

Análisis para C₂₄H₃₂O₁₁ (%):

Calculado : C, 58,05; H, 6,50; O, 34,45

5 Encontrado: C, 57,77; H, 6,58; O, 35,15.

EJEMPLOS 8 A 21

Otros compuestos representativos de esta invención, preparados utilizando los métodos descritos e ilustrados en lo que antecede, son:

10 6-[4-(β-D-ribofuranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato de n-pentilo,

6-[4-(β-D-alopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato sódico,

15 ácido 6-[4-(β-D-gulopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoico,

6-[4-(β-D-xilopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato de isopropilo,

6-[4-(β-D-glucopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenamida,

20 6-[4-(β-D-ribopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato de litio,

6-[4-(β-D-glucopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato cálcico,

25 6-[4-(β-D-galactopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato potásico,

6-[4-(β-D-glucopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato magnésico,

30 6-[4-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato de n-pentilo,



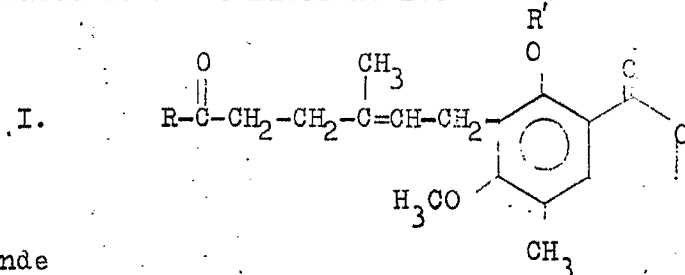
- 1 6-[4-(2,3,4,6-tetra-O-propionil-β-D-alopiranosil)-6-metoxi-
7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato de etilo,
6-[4-(2,3,4-tri-O-benzoil-β-D-xilopiranosil)-6-metoxi-7-me-
til-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato de metilo,
5 6-[4-(2,3,4-tri-O-benzoil-β-D-ribopiranosil)-6-metoxi-7-
metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato de isopro-
pilo,
6-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-gulopiranosil)-6-metoxi-7-
metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato de etilo.

10 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos de-
rivados de ácido micofenólico de fórmula:

15



donde

20

R representa OH, alcoxi inferior de 1 a 5 átomos de car-
bono o amino y

R' representa

25

- a) β-D-glucopiranosilo,
- b) β-D-galactopiranosilo,
- c) β-D-alopiranosilo,
- d) β-D-gulopiranosilo,
- e) β-D-ribofuranosilo,
- f) β-D-ribopiranosilo,
- g) β-D-xilopiranosilo;

30

o cuando R es alcoxi inferior como es definido, R' puede



1 representar adicionalmente cualquiera de los radicales
 (a) a (g) peracilados con alcanilo C_2-C_4 o benzoilo;
y las sales de metales alcalinos o alcalino-térreos farma-
céuticamente aceptables derivadas de estos compuestos cuando
5 R es OH; cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reac-
 cionar un haluro de per-O-acilglicosilo con un éster de áci-
do micofenólico en presencia de una base no nucleofílica,
para dar un compuesto de Fórmula I donde R' es un per-O-acil-
glicosilo y R es alcoxi inferior y, si se desea, separar los
10 grupos acilo del radical R' y/o convertir el compuesto éster
donde R es alcoxi inferior en el correspondiente ácido o ami-
da.

 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, carac-
terizado porque R' representa los radicales (a) a (g).

15 3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2,
caracterizado porque R' es β -D-glucopiranosilo.

 4. Un procedimiento de cualquiera de las Reivindica-
ciones 1 a 3 para la preparación de 6-[4-(β -D-glucopiranosil)-
6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoato de
20 etilo, caracterizado por hacer reaccionar un bromuro de per-
O-acil-D-glucopiranosilo con el éster etílico del ácido mico-
fenólico en presencia de N-etil-di-isopropilamina y separar
los grupos acilo del radical D-glucopiranosilo.

 5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 3 para la preparación de 6-[4-(β -D-glucopira-
nosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenca-
25 to de metilo, caracterizado por hacer reaccionar un bromuro
de per-O-acil-D-glucopiranosilo con el éster metílico del
ácido micofenólico en presencia de N-etil-di-isopropilamina
y separar los grupos acilo del radical D-glucopiranosilo.

A handwritten signature or initials in the bottom left corner of the page, written in dark ink. Below the signature, the number "30" is printed in a small, sans-serif font.



1

5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 para preparar ácido 6-[4-(β-D-glucopiranosil)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil]-4-metil-4-hexenoico, caracterizado por hacer reaccionar un bromuro de per-O-acil-D-glucopiranosilo con el éster etílico del ácido micofenólico en presencia de N-etil-di-isopropilamina, separar los grupos acilo del radical D-glucopiranosilo y separar el grupo éster etílico para obtener el correspondiente ácido.

5

10

7. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque R' es β-D-galactopiranosilo.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque R es alcoxi inferior y R' es uno cualquiera de los radicales (a) a (g) peracilados con alcanilo C₂-C₄ o benzoilo.

15

9. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO MICOFENOLICO".

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veinticuatro páginas mecanografiadas.

Madrid, 21 de Mayo de 1.974

BERNARDO UNGRIA

25