

20 NOV. 1978

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

Concedido el Registro de acuerdo

con los datos que figuran en la p. 18 ES

con la descripción y según el con-

tenido de la Memoria adjunta,



ESPAÑA

[Firma manuscrita]

PATENTE DE INVENCION

11	NUMERO	468.938	10	AI
21				
22	FECHA DE PRESENTACION	19-4-1978		

30	PRIORIDADES:			
31	NUMERO	789.603	32	FECHA
				21-4-1977
			33	PAIS
				EE.UU.

47	FECHA DE PUBLICIDAD		51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
				C07F/A61K		

44	TITULO DE LA INVENCION
	"METODO DE PREPARACION DE AURANOFIN"

71	SOLICITANTE (S)
	SMITHKLINE CORPORATION
	(SMITHKLINE CASE 4362)

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pensilvania 19101, EE.UU.

72	INVENTOR (ES)
	David Taylor Hill, Blaine Mote Sutton e Ivan Lantos

73	TITULAR (ES)

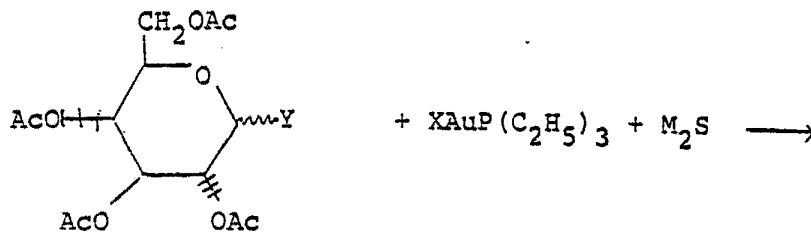
74	REPRESENTANTE
	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ
	(P.-68.656)

jga

1 Esta invención comprende un nuevo método químico pa-
 ra la preparación de auranofín, que utiliza un éster reac-
 5 tivo de 2,3,4,6-tetra-O-acetilglucopiranosilo tal como un
 bromuro o cloruro con cloruro de trietilfosfin-oro en pre-
 5 sencia de un sulfuro de metal alcalino monovalente.

 El auranofín es un agente terapéutico oralmente acti-
 vo que es útil en el hombre como antiartrítico (J. Med. Res.
 Chem. 15, 1095 (1972); Patente de los EE.UU. Nº 3.635.945).

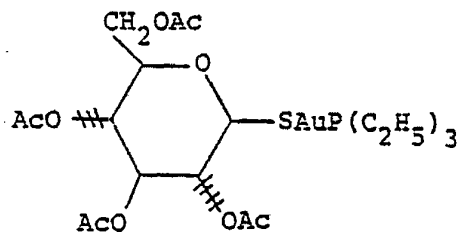
10 El procedimiento de síntesis descrito y reivindicado
 en esta memoria se representa por el diagrama siguiente:



I

II

III



Auranofin

1 En esta secuencia de reacción, Y es un grupo elimi-
nable residual de éster reactivo tal como un reactivo ha-
lógeno, por ejemplo bromo o cloro o un aril- ó alcohilo -
5 inferior-sulfoniloxi tal como tosiloxi (toluenosulfonilo-
xi), brosiloxi (p-bromofenil-sulfoniloxi), trifluorometano-
sulfoniloxi o mesiloxi (metanosulfoniloxi; Ac es aceti-
lo; M es un metal alcalino monovalente tal como potasio o
sodio y X es un grupo eliminable como se define por Y, pe-
ro preferiblemente es cloro, bromo o yodo. Preferiblemen-
10 te, por conveniencia, Y es cloro o bromo, y X es también
cloro, bromo o yodo.

Se indica que la configuración en la posición 1 de
los materiales de partida de azúcar (I) puede ser α ó β .
Los expertos en la técnica reconocerán que el desplazamien-
15 to de un átomo de halógeno en posición α dará la confi-
guración β deseada que está presente en el auranofín --
(SN2). Los materiales de partida del éster que contiene
azufre tales como tosiloxi, por otra parte, estarán en la
configuración β , ya que no puede esperarse cambio algu-
no en la configuración como resultado de la reacción para
20 dar auranofín (SN1).

El término "grupo eliminable" es el definido en la -
técnica como el grupo iónico débilmente básico que es des-
plazado por un grupo nucleófilo, el cual en este caso es
25 el grupo trietil-fosfin-oro-tio. Véase Organic Chemistry,
Morrison y Boyd, 3ª edición (1973). Como se ha definido
arriba, el grupo eliminable es un resto halógeno o sulfoni-
loxi reactivo generado durante la sustitución nucleófi-
la.

30 La reacción se lleva a cabo del modo más conveniente

1 - haciendo reaccionar cantidades aproximadamente equimola--
res de un éster de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopira
nosilo (I), un haluro de trietilfosfin-oro reactivo (II),
y sulfuro de sodio o de potasio (III) en un sistema de di
5 solvente en el cual pueden ponerse en contacto los reacti
vos. Por ejemplo, puede utilizarse del modo más convenien
te un sistema bifásico inerte de disolvente orgánico/agua.
El disolvente utilizado más corrientemente es un disolven
te hidrocarburado halogenado tal como tetracloruro de car
10 bono, cloroformo, dicloruro de metileno, tetracloruro de
etileno u o-diclorobenceno. Se pueden utilizar también -
otros disolventes orgánicos inmiscibles con el agua tales
como disolventes bencenoides tales como benceno, tolueno
o xileno o disolventes hidrocarbурados tales como ciclohe
15 xano. Estos presentan pocas ventajas frente a los hidro-
carburos halogenados.

Un método alternativo que puede utilizarse es la adi
ción de un catalizador de transferencia de fase tal como
un éter-corona.

20 Las condiciones de la reacción pueden variarse por -
los expertos en la técnica, pero lo más útil es que la --
reacción se lleve a cabo a aproximadamente la temperatura
ambiente con agitación durante un período de tiempo com--
prendido entre 0,5 y 6 horas o hasta que la reacción se -
25 haya completado. Puede utilizarse calentamiento hasta la
temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, pero sin
ventaja notable alguna, y en el caso de disolventes que -
hiervan a temperatura alta la temperatura de reacción pue
de limitarse a aproximadamente 75°.

30 Los materiales de partida para la reacción se conocen

1 en la técnica; por ejemplo, un haluro de 2,3,4,6-tetra-O-
-acetil- α -D-glucopiranosilo representativo, el bromuro,
se ha expuesto en Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol.
2, página 434 (1963), de R.L. Whistler y otros. Otros --
5 compuestos de este tipo se preparan de modo similar. Los
ésteres representativos de tosilo, brosilos, trifluorometano-
sulfonilo y mesilo se preparan, por ejemplo, a partir
de 2,3,4,6-tetraacetil- β -glucosa por los métodos de --
reacción generales descritos en las páginas 244-245 del --
10 mismo volumen. Los haluros de terc.fosfina-oro se exponen
en B.M. Sutton y otros, J. Med. Chem. 15, 1095 (1972).

El producto de reacción se aísla por métodos estándar.
Por ejemplo, la capa orgánica se separa, se lava y se eva-
pora para dar el auranofín bruto deseado, el cual puede --
15 purificarse después por cromatografía o cristalización --
fraccionada.

Se supone que el sulfuro de metal alcalino reacciona
inicialmente con el haluro de terc.fosfina-oro para dar --
la sal de sodio del tioalcohol de terc.fosfina-oro que, a
20 su vez, reacciona con el éster de azúcar. No se tiene ac-
tualmente ninguna evidencia experimental de esta secuencia
de reacciones por pasos.

Los ejemplos que siguen están destinados a ilustrar
la práctica de esta invención, pero no a limitar su alcan-
25 ce. Todas las temperaturas están en grados centígrados.

EJEMPLO 1

Una mezcla de 1,2 g (5 milimoles) de sulfuro de sodio
monohidratado en 20 ml de agua se añadió a una mezcla de
2,0 g (5 milimoles) de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-
30 - α -D-glucopiranosilo y 1,7 g (5 milimoles) de cloruro --

1 de trietilfosfina-oro(I) en 20 ml de cloroformo y 20 ml -
de agua. Después de agitar a la temperatura ambiente du-
rante una hora, se separaron las capas. Se lavó la capa
de cloroformo, se secó sobre sulfato de magnesio, se fil-
5 tró y se evaporó el filtrado a presión reducida para dar
auranofín bruto aceitoso. Se hizo pasar este producto a
través de una columna de alúmina (Woelm) utilizando cloro-
formo para dar auranofín sólido que se recristalizó des-
pués en etanol-agua para dar un sólido blanco, punto de -
10 fusión (p.f.) 99-102°C; $[\alpha]_D^{25}$ (metanol al 1%) = -52,4°.

El empleo de sulfuro de potasio y/o cloruro de 2,3,4,
6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo en sustitución de
los reactivos anteriores da un producto similar. Puede -
emplearse cloruro de metileno en sustitución del clorofo-
15 mo.

EJEMPLO 2

Una mezcla de 3,4 g (10 milimoles) de cloruro de trie-
tilfosfina-oro(I) con 10 milimoles de 1- β -tosiloxi-2,3,
4,6-tetra-O-acetilglucosa y 10 milimoles de sulfuro de po-
20 tasio en 80 ml de cloruro de metileno-30 ml de agua, se -
agita a 0°C durante 1 hora y después a la temperatura am-
biente durante 5 horas. Se separa la capa orgánica, se -
lava, se filtra y se evapora el filtrado para dar auran-
ofín bruto, que se purifica como en el Ejemplo 1.

25 El empleo de los ésteres mesiloxi o brosiloxi en sus-
titución del anterior en cantidades equivalentes en moles
da el mismo producto.

EJEMPLO 3

Una solución clorofórmica (25 ml) de 1,0 g (1,5 mili-
30 moles) de sulfuro bis[(trietilfosfina)auroso] [Aust. J.

1 Chem. 19, 547 (1966), preparado haciendo reaccionar sulfu
ro de sodio con 2 equivalentes en moles de cloruro de -
trietilfosfina en cloroformo-agua] y 0,6 g (1,5 milimo-
5 les) de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopira
nosilo se agitó a la temperatura ambiente durante 48 ho-
ras. Se separó el disolvente a presión reducida. Se pu-
rificó el residuo sobre gel de sílice con benceno-éter -
(0 \rightarrow 50%). El producto resultante se cristalizó en me-
10 tanol-agua para dar auranofin, p.f. 109-111º; $[\alpha]_D^{25}$ (me-
tanol al 1%) = -53,3º.

Alternativamente, puede añadirse el bromuro en cloro-
formo a la mezcla cloroformo-agua utilizada para preparar
el bis-sulfuro sin aislar el sulfuro.

15

20

25

30

20048

1

REIVINDICACIONES

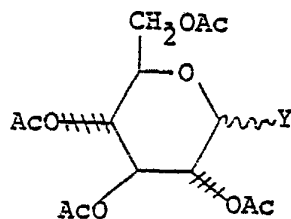
5

10

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Método de preparación de auranofín, que comprenden de hacer reaccionar un compuesto de la estructura:

15



20

25

en la que Ac es acetilo e Y es bromo, cloro, tosiloxi, --brosiloxi, trifluorometanosulfoniloxi o mesiloxi con sulfuro de sodio o de potasio y cloruro, bromuro o yoduro de trietilfosfina-oro(I).

30

2ª.- El método de la reivindicación 1ª, en el que Y es α -bromo ó 2-cloro.

3ª.- El método de la reivindicación 2ª, en el que --

1 se hace reaccionar cloruro de trietilfosfina-oro(I) con -
bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetilglucopiranosilo en un --
sistema de disolvente bifásico constituido por un disol--
5 vente orgánico hidrocarburado halogenado y agua hasta que
se completa la reacción.

4ª.- El método de la reivindicación 1ª, en el que se
utiliza cloruro de metileno.

5ª.- El método de la reivindicación 3ª, en el que se
utiliza cloruro de metileno.

10 6ª.- "METODO DE PREPARACION DE AURANOFIN".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede
y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina
por una sola cara.

15

Madrid, 04. MAY 1978

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

20

25

30

ARS/.
20048