

331357A



9 SEP. 1966

PATENTE DE INVENCION

=====

Case 2209
37/KU/MK

Memoria Descriptiva

sobre:

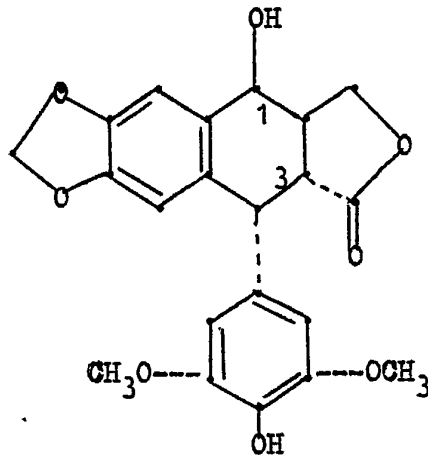
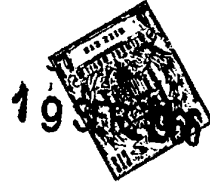
"Procedimiento para la producción de
4'-démetil-epipodofilotoxina."

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente
en: BASILEA, Suiza.

=====

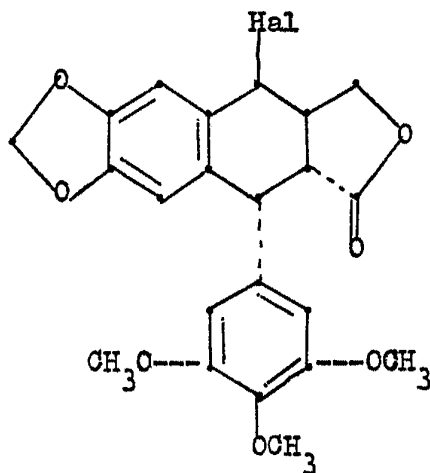
La presente invención se relaciona con
la producción de un compuesto alicíclico.

La presente invención proporciona un pro-
cedimiento para la producción de 4'-démetil-epipodo-
5. filotoxina de fórmula I,



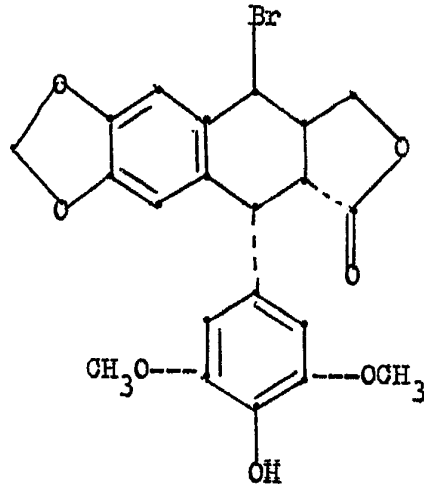
(I)

10. caracterizado porque se hace reaccionar podofilotoxina con bromuro de hidrógeno ó cloruro de hidrógeno, se trata el haluro de epipodofilotoxina de fórmula general II resultante,



(II)

25. en la que Hal significa un átomo de cloro ó bromo, con bromuro de hidrógeno y se hidroliza el bromuro de 4'-dimetil-epipodofilotoxina resultante de fórmula III.



(III)

Hasta ahora no ha sido efectuar una disociación de éter selectiva en la posición 4' de epipodo filotoxina ó podofilotoxina.

15. Se ha encontrado ahora sorprendentemente que puede efectuarse una disociación de éter selectiva en la posición 4' de los haluros de epipodofilotoxina de fórmula general II, los que son extremadamente sensibles a la acción de los haluros de hidrógeno, con bromuros de hidrógeno. En consecuencia es posible producir la 4'-demetil-epipodofilotoxina mediante un simple procedimiento de la podofilotoxina que es de fácil obtención.

20. Un método para efectuar el procedimiento del invento consiste en que se trata podofilotoxina con gas de bromuro de hidrógeno o gas de cloruro de hidrógeno en un disolvente inerte, por ejemplo cloruro etilénico, cloroformo ó cloruro metilénico, conteniendo algo de éter, a -20° hasta +40°C, preferentemente a 0°C. Luego se trata nuevamente la solución resultante de haluro de epipodofilotoxina con gas de bromuro de hidrógeno bajo las condiciones arriba indicadas.
- 25.
- 30.



1964

La producción de bromuro de 4'-demetil-epi podofilotoxina se efectúa preferentemente en un solo proceso, haciendo reaccionar directamente la podofilotoxina con bromuro de hidrógeno.

5. Después de lavar el exceso de bromuro de hidrógeno con agua, de secar la fase orgánica y de evaporar en un vacío, puede purificarse el bromuro de 4'-demetil-epipodofilotoxina mediante cristalización de un disolvente inerte, por ejemplo acetona, una mezcla
10. de acetona y éter, una mezcla de acetona y un hidrocarburo ó un hidrocarburo halogenado. A continuación se disuelve el bromuro de 4'-demetil-epipodofilotoxina puro en una mezcla de agua y un disolvente orgánico no miscible con agua que no reaccione con el bromuro de 4'
15. -demetil-epipodofilotoxina, por ejemplo acetona, y se hidroliza a una temperatura de reacción entre 20° y 80°C en presencia de un aceptor de protones. Aceptores de protones que pueden usarse son las sales de ácidos débiles, cuyas soluciones acuosas dan una reacción neutra
20. ó una reacción básica tan débil que no se produce la epimerización del anillo de lactona en el átomo de carbono en la posición 3, y cuyos aniones no participan en reacciones de intercambio no deseadas con el átomo de bromo, por ejemplo carbonato de bario y carbonato de
25. calcio.

La 4'-demetil-epipodofilotoxina puede aislarse y purificarse a continuación, por ejemplo mediante cristalización ó cromatografía.

30. La 4'-demetil-epipodofilotoxina es un compuesto sólido y cristalino a la temperatura ambiente.



SEP 1960

ción, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

En el siguiente Ejemplo no limitativo todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

5. Los puntos de fusión y de descomposición se determinaron sobre un bloque de Kofler.

EJEMPLO: 4'-demetil-epipodofilotoxina.

- a) Bromuro de 4'-demetil-epipodofilotoxina.

- Se disuelven 25 g de podofilotoxina en
10. 200 cc de cloruro etilénico y se satura la solución con gas de bromuro de hidrógeno a 0°. Después de 15 minutos se lava una vez con 200 cc de agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtra y se lava el sulfato sódico con 50 cc de cloruro etilénico. Se añaden
15. 25 cc de éter a la solución resultante de bromuro de epipodofilotoxina y después de enfriar a 0° se satura la solución con gas de bromuro de hidrógeno. Se deja reaccionar la solución a 0° y después de 3, 5, 20 y 25 horas se satura nuevamente con gas de bromuro de hidrógeno.
20. Después de 28 horas se lava 3 veces, cada vez con 400 cc de agua y después de secar la fase orgánica con sulfato sódico se evapora en un vacío. Se vierten 40 cc de acetona caliente sobre el residuo ligeramente rojizo, con lo cual se produce la cristalización. Para mayor purificación se cristaliza una vez más de acetona, con lo cual
25. se obtiene el bromuro de 4'-demetil-epipodofilotoxina con un P.F. de 180-190°, $[\alpha]_D^{21} = +16,3^\circ$ (c = 0,612 en cloroformo) y $+15,0^\circ$ (c = 0,632 en acetona). El compuesto funde con descomposición.



b) Bromuro de 4'-demetil-epipodofilotoxina.

Se suspenden 220 g de podofilotoxina pura en una mezcla de 2000 cc de cloruro etilénico y 200 cc de éter. Se pasan a través de la suspensión a 0° en el transcurso de 4 horas 550 a 570 g de gas de bromuro de hidrógeno, con lo cual se obtiene una solución clara. Se deja reposar esta solución a -5° durante 23 horas y luego se evapora en un vacío a una temperatura de baño de 25-30°. Se añaden 100 cc de acetona caliente al residuo y se evapora nuevamente en un vacío. Luego se añaden 300 cc de una mezcla hirviente de acetona y ligroina (3:2), se agita mientras se calienta en un baño a vapor hasta que se obtiene un polvo fino, el que se deja cristalizar a 8°. Después de filtrar el precipitado con succión, se lava con 300 cc de acetona/pentano (2:1) y se seca en un vacío. Este producto bruto aún contiene material polar según la cromatografía de capa delgada y, por lo tanto, se suspende en 1200 cc de acetona caliente (no se disuelve completamente), se reduce el volumen de la solución hasta aproximadamente 300 a 400 cc en un vacío y se deja cristalizar a 8°. Después de filtrar el precipitado con succión, de lavar con 150 cc de acetona/pentano (2:1) y de secar en un vacío a 50°, se obtiene el bromuro de 4'-demetil-epipodofilotoxina, el que ya no contiene productos laterales según la cromatografía de capa delgada.

c) 4'-demetil-epipodofilotoxina.

Se añaden 2,3 g de bromuro de 4'-demetil-epipodofilotoxina a una suspensión de 2 g de carbonato de bario en 50 cc de acetona/agua (1:1) y se agi

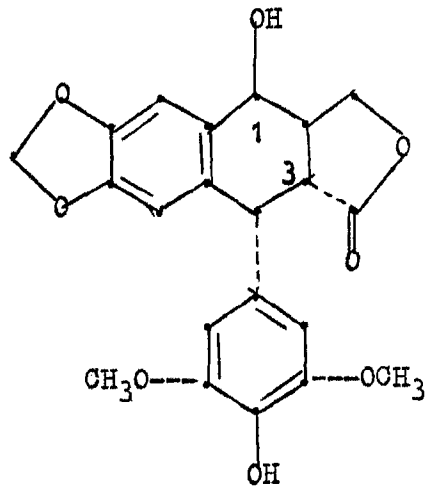
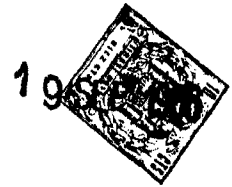


- ta a 40° durante una hora. Seguidamente se separa el exceso de carbonato de bario por filtración, se lava con acetona y se separa la acetona del filtrado en un vacío a 60°. Se recoge el producto bruto resultante
5. en cloroformo que contiene 5 % de acetona, se lava con agua y se evapora el disolvente orgánico en un vacío después de secar sobre sulfato sódico. La cristalización del residuo en cloroformo y en metanol ó etanol proporciona la 4'-demetil-epipodofilotoxina pura con
10. un P.F. de P.F. de 228-230°, $[\alpha]_D^{21} = -69,8^\circ$ (c = 0,630 en cloroformo).

N O T A

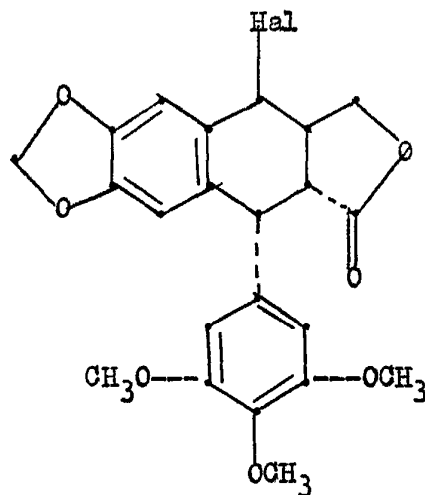
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Suiza, con fecha de 21 de septiembre de 1965, nº 13 016/65, y de 21 de septiembre de 1965, Nº 13 018/65, acciéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita
15. Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 4'-DEMETIL-EPIPODOFILOTOXINA"; caracterizándose por lo siguiente:
- 20.
- 25.

1.- Procedimiento para la producción de 4'-demetil-epipodofilotoxina de fórmula I,



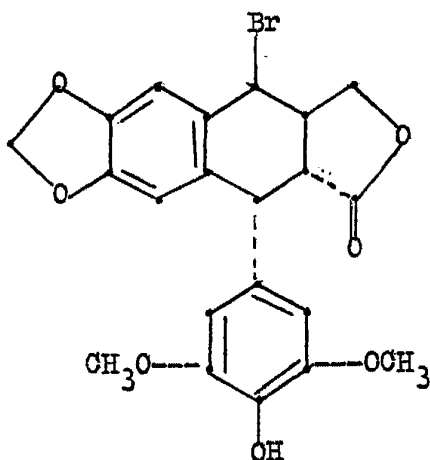
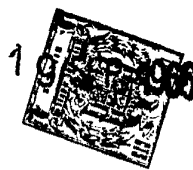
(I)

10. caracterizado porque se hace reaccionar podofilotoxina con bromuro de hidrógeno ó cloruro de hidrógeno, se trata el haluro de epipodofilotoxina resultante de fórmula general II,



(II)

25: en la que Hal significa un átomo de cloro ó bromo, con bromuro de hidrógeno y se hidroliza el bromuro de 4'-demetil-epipodofilotoxina resultante de fórmula III,



(III)

10. 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la hidrólisis a una temperatura entre 20° y 80°C en presencia de un aceptor de protones.

15. 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la reacción de podofilotoxina con bromuro de hidrógeno ó cloruro de hidrógeno y la subsiguiente reacción del haluro de epipodofilotoxina de fórmula II con bromuro de hidrógeno a una temperatura entre -20° y +40°C.

20. 4.- "Procedimiento para la producción de 4'-demetil-epipodofilotoxina"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

25.

Madrid,

19 SEP 1968
SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACIBO Y MODET
P. P. Firmador: F. Hernández Rull