

334424



PATENTE DE INVENCION

Case 2281.

Memoria Descriptiva

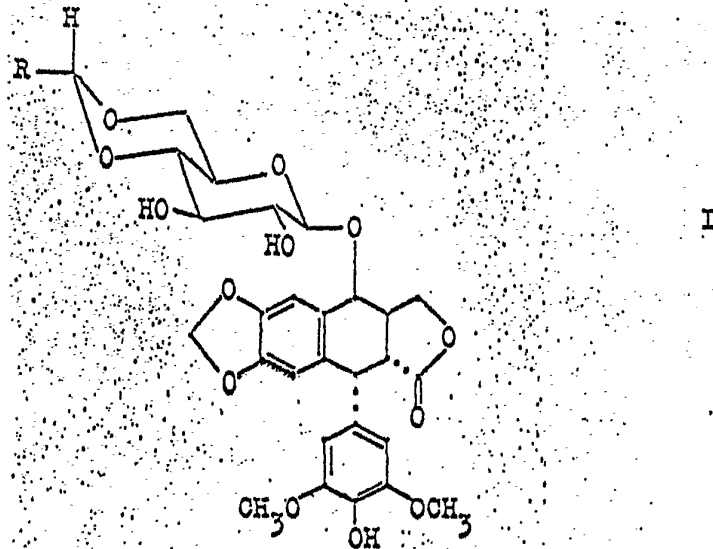
sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS GLUCOSIDOS"

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

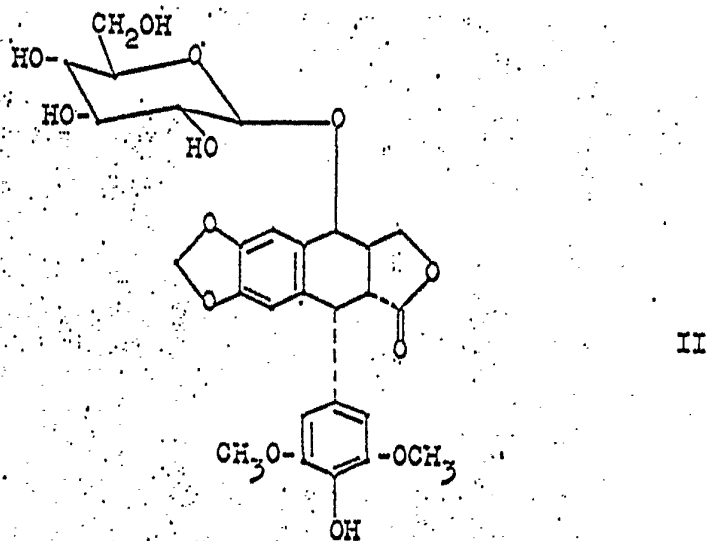
La presente invención se relaciona con nuevos glucósidos y con un procedimiento para su producción.

5. La presente invención proporciona compuestos de fórmula general I,



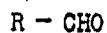
en la que R significa el radical fenilo, 2-furilo o 2-tienilo.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula general I, caracterizado porque se hace reaccionar 4'-demetil-
5 epipodofilotoxina-β-D-glucósido de fórmula II





con un aldehído de fórmula general III,



III

5 en la que R tiene el significado arriba indicado, en presencia de un catalizador ácido. Son ejemplos de catalizadores que pueden usarse: los ácidos de Lewis, por ejemplo cloruro de zinc anhidro, o una resina intercambiadora de cationes secada que tiene radicales de ácido sulfónico en la forma H^+ . Es especialmente ventajoso disolver directamente el 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido en el aldehído puro y añadir luego el catalizador. La reacción generalmente tiene lugar a 10 la temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada y queda finalizada después de 1 a 10 horas. A 20°C la reacción generalmente queda finalizada después de 3 a 6 horas.

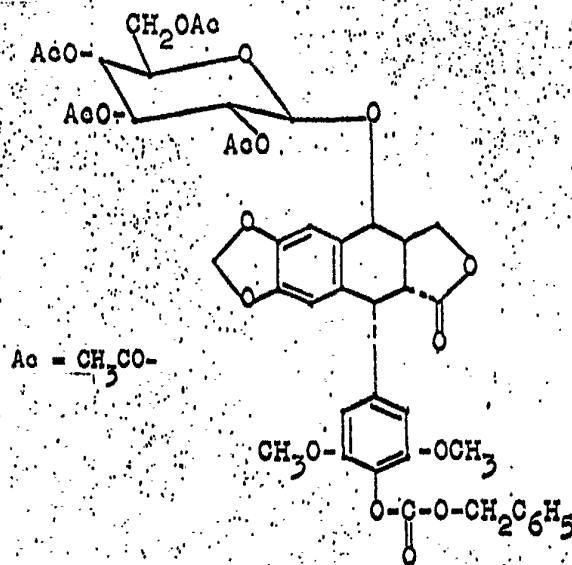
Se aísla el producto de la condensación recogiendo la mezcla de la reacción en un disolvente no mezclable con 15 agua, por ejemplo cloroformo, sacudiendo varias veces con agua con el fin de separar las sales hidrosolubles y los productos laterales, y secando luego la fase orgánica. A continuación se concentra la fase orgánica secada mediante evaporación en un vacío, después de lo cual se separa la mayor parte del exceso de aldehído. Se obtiene un residuo aceitoso, del cual se 20 separa fácilmente el resto del aldehído mediante maceración



o digestión del producto de la condensación con un disolvente adecuado, por ejemplo éter de petróleo, pentano o hexano, o mediante cromatografía sobre un agente de adsorción neutro, por ejemplo gel de sílice. Luego se aísla y purifica el producto de la condensación en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cromatografía, reprecipitación o cristalización.

4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido (fórmula II).

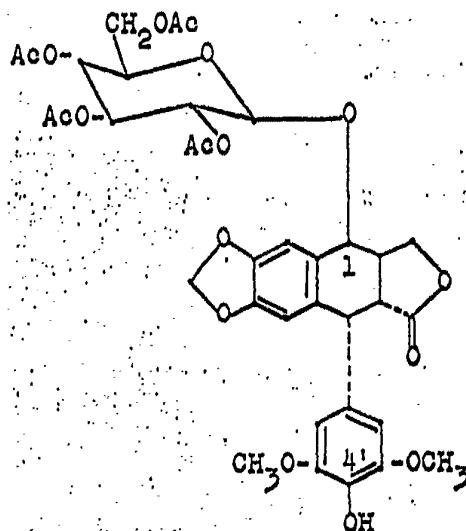
El material inicial 4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido es nuevo y junto con los dos procedimientos siguientes para su producción forma parte de la presente invención: Se disocia hidrogenolíticamente el radical carbobenzoxi de tetra-O-acetil-4'-carbobenzoxi-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido de fórmula IV,



IV



y se somete a alcoholisis el tetra-O-acetil-4'-demetil-epi-podofilotixina-β-D-glucósido resultante de fórmula V



V

5 en presencia de acetato de zinc anhidro, o se disocia primero los radicales acetilo de tetra-O-acetil-4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido mediante alcoholisis en presencia de acetato de zinc anhidro o una mezcla de acetato de zinc anhidro y acetato sódico, y se separa a continuación el radical carbобензохи mediante hidrogenólisis.

Hidrogenólisis.

10 La hidrogenólisis se efectúa en forma de por sí conocida; se efectúa ventajosamente a presión normal y a 20°C hasta un máximo de 40°C en presencia de un catalizador de



paladio, por ejemplo paladio sobre carbón o sobre sulfato de bario. Como disolvente se usa preferentemente un alcohol, por ejemplo metanol o etanol, con la adición de 0.5 a 5 % por volumen de ácido acético glacial y 10 a 50 % por volumen de acetona. La cantidad de catalizador que se usa es de 1 a 5 % por peso, calculada sobre el compuesto usado.

Alcohólisis.

Como es sabido que los glucósidos lignánicos sufren la epimerización por la acción de las bases, y que la acción de los ácidos conduce a la descomposición con la disociación del radical de azúcar, no era de esperarse que el glucósido libre pudiese producirse de tetra-O-acetil-4'-carbобензоxi-4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido o tetra-O-acetil-4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido mediante la disociación de los radicales acetilo.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que pueden disociarse los radicales acetilo de tetra-O-acetil-4'-carbобензоxi-4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido o tetra-O-acetil-4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido sin una epimerización simultánea de la aglucona en el átomo C-3 y sin la disociación de todo el radical de azúcar, sometiendo estos compuestos a alcohólisis, preferentemente con metanol, en presencia de acetato de zinc anhidro.



La metanólisis se efectúa en metanol anhidro a la temperatura del reflujo. La cantidad de catalizador usada es aproximadamente 20 a 50 % por peso de la cantidad de tetra-O-acetil-4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido usada.

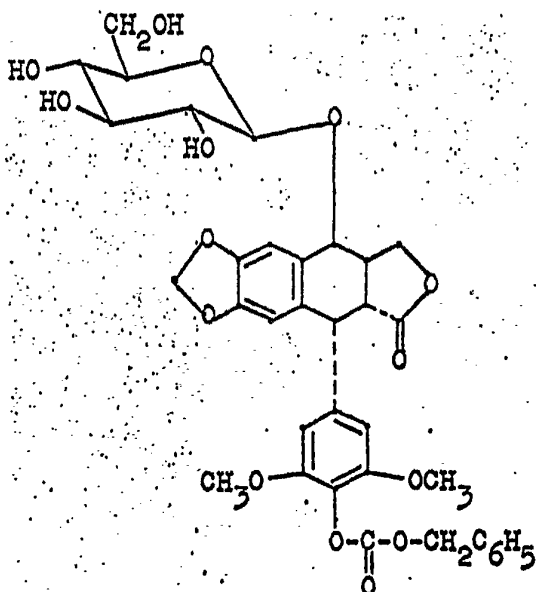
5 El tiempo de reacción es entre 15 y 30 horas. El uso de acetato de zinc como catalizador para la metanólisis de tetra-O-acetil-4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido proporciona una precipitación en el transcurso de la reacción. Para seguir elaborando se disuelve esta precipitación mediante
10 la adición de ácido acético mientras se calienta ligeramente. Después de evaporar el disolvente, se disuelve el residuo en una mezcla de cloroformo y butanol y se separa la sal de zinc sacudiendo con agua. Después de concentrar mediante evaporación la fase orgánica proporciona 4'-demetil-epipodo-
15 filotoxina- β -D-glucósido bruto, el que se purifica en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización.

Sin embargo, la disociación de los radicales protectores también puede efectuarse en orden inverso,
20 hirviendo tetra-O-acetil-4'-carbобензоxi-4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido al reflujo en presencia de acetato de zinc anhidro y opcionalmente con la adición de acetato sódico anhidro en metanol, hasta que queda finalizada la



12 DIC.

disociación del radical acetilo, en cuyo caso también se disocia parcialmente el radical carbobenzoxi simultáneamente. El 4'-carbobenzoxi-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido hasta ahora desconocido de fórmula VI



VI

5 puede luego ser aislado de la mezcla resultante de los componentes de la reacción, y el compuesto VI se convierte en 4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido mediante hidrogenólisis del radical carbobenzoxi.

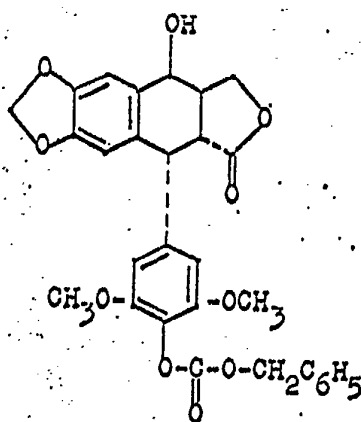
10 Tetra-O-acetil-4'-carbobenzoxi-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido (fórmula IV).

El tetra-O-acetil-4'-carbobenzoxi-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido usado para la producción de



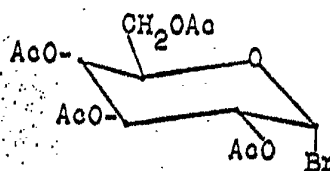
4'-demetil-epipodofiloxina-β-D-glucósido también es nuevo y junto con el procedimiento para su producción forma parte de la presente invención. Puede ser producido como sigue:

Se condensa 4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofiloxina de fórmula VII



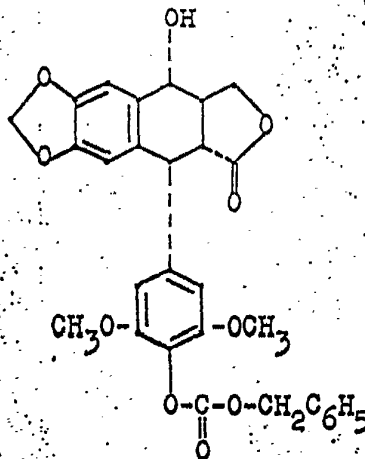
VII

con α-acetobromoglucosa de fórmula VIII



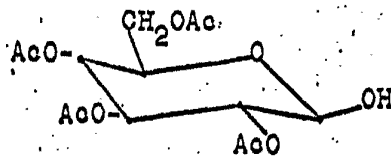
VIII

en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción y en presencia de óxido de zinc u óxido de mercurio, o se condensa 4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofiloxina (fórmula VII) o 4'-carbобензохи-4'-demetil-podofiloxina de fórmula IX



IX

con 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucosa de fórmula X



X

en presencia de eterato etílico de trifluoruro de boro, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, a una temperatura por debajo de 0°C.

5 Condensación con α-acetobromoglucosa.

No fué posible obtener tetra-O-acetil-4'-carbo-
benzoxi-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido con un
buen rendimiento a partir de 4'-carbobenzoxi-4'-demetil-epi-
podofilotoxina y α-acetobromoglucosa en la forma usual, por
ejemplo bajo las condiciones de la síntesis de Koenigs-Knorr



en benceno con la adición de una sal de plata (por ejemplo óxido de plata o carbonato de plata) o en acetonitrilo, en presencia de cianuro de mercurio.

Se ha encontrado sorprendentemente que puede
5 obtenerse el tetra-O-acetil-4'-carbобензоxi-4'-demetil-epi-
podofilotoxina- β -D-glucósido con un buen rendimiento haciendo
reaccionar 4'-carbобензоxi-4'-demetil-epipodofilotoxina con
 α -acetobromoglucosa en un disolvente orgánico que sea inerte
bajo las condiciones de la reacción y en presencia de óxido
10 mercuríco, o preferentemente óxido de zinc.

Un método preferido para efectuar este procedimiento
consiste en que se hace reaccionar 4'-carbобензоxi-4'-
demetil-epipodofilotoxina con α -acetobromoglucosa en un
disolvente adecuado, por ejemplo cloruro etilénico o
15 preferentemente acetonitrilo, a una temperatura de 20° a 80°C,
preferentemente entre 40° y 70°C, en presencia de óxido
mercuríco u óxido de zinc. El tiempo de reacción, que depende
de la temperatura, la concentración de los materiales
iniciales y el tamaño del grano del óxido de metal, varía de
20 0,5 a 12 horas. Se usa un exceso molar 2 a 4 veces mayor de
 α -acetobromoglucosa con el fin de obtener una alta conversión
de 4'-carbобензоxi-4'-demetil-epipodofilotoxina durante la
glucosidación. El óxido de metal se usa en la misma cantidad



molar como la α -acetobromoglucosa. La concentración inicial de 4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina en el disolvente debe ser entre 5 y 20 % por peso. La reacción queda finalizada después de 40 a 60 minutos bajo estas condiciones.

5 El tetra-O-acetil-4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido se aísla separando el exceso de óxido de metal por filtración, separando la mayor parte del disolvente por destilación en un vacío y lavando el residuo con una solución de bromuro de sodio con el fin de separar las sales de mercurio, o con agua/metanol (9:1) con el fin de
10 separar las sales de zinc. La mayor parte del producto de descomposición se separa del exceso de α -acetobromoglucosa sometiendo la mezcla de la reacción a una cromatografía preliminar o mediante extracción con etanol acuoso al 5 a 30 %
15 a una temperatura elevada. Para mayor purificación se cromatografían una vez más las fracciones principales del cromatograma preliminar, o se cromatografía el residuo no soluble en etanol sobre gel de sílice.

Las fracciones de glucósido puras se combinan y
20 después de secar en un alto vacío proporcionan tetra-O-acetil-4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósico bruto, el que se purifica mediante cromatografía ulterior.



Condensación con 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucosa.

Se ha encontrado sorprendentemente que la reacción de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucosa en la forma de su anómero β puro con 4'-carbобензохи-4'-demetil-podofilotoxina o con 4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina en presencia de eterato etílico de trifluoruro de boro, a una temperatura por debajo de 0°C, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, proporciona tetra-O-acetil-4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido con un alto rendimiento, en cuyo caso el producto final puede fácilmente ser aislado con un alto grado de pureza.

Debe notarse que la configuración del radical OH en el átomo C-1 de la aglucona no es de importancia, ya que tanto si se usa 4'-carbобензохи-4'-demetil-podofilotoxina como si se usa 4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina como material inicial, siempre se obtiene 4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina-glucósido.

Desde el punto de vista de lo conocido hasta ahora no podía preverse que resultaría prácticamente solo el compuesto β-glucósido como producto final en la reacción arriba descrita. Tampoco podía preverse que la 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucosa fácilmente afectada no sufriría una



anomerización o solo una ligera anomerización al anómero α bajo las condiciones de reacción indicadas, especialmente en presencia de eterato etílico de trifluoruro de boro.

Es además sorprendente que la reacción de
5 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosa en presencia de eterato etílico de trifluoruro de boro con 4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina o con 4'-carbобензохи-4'-demetil-podofilotoxina conduce al mismo producto final, es decir casi exclusivamente tetra-O-acetil-4'-carbобензохи-4'-demetil-epi-
10 podofilotoxina- β -D-glucósido. Solo se forman trazas del glucósido correspondiente de 4'-carbобензохи-4'-demetil-podofilotoxina.

Un método preferido para efectuar el procedimiento consiste en que se añade eterato etílico de trifluoruro de boro a -10° a -25°C a una solución o suspensión de
15 4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina o 4'-carbобензохи-4'-demetil-podofilotoxina y 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosa en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo cloruro etilénico,
20 cloroformo o cloruro metilénico. Con el fin de que las agluconas valiosas reaccionen cuantitativamente, se usan 1.5 a 3 moléculas-gramo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosa y 2 a 4 moléculas-gramo de eterato etílico de



trifluoruro de boro por cada molécula-gramo de la aglucona. La concentración inicial de 4'-carbобензохи-4'-демети-epi-pодофилохинона o 4'-carbобензохи-4'-демети-pодофилохинона en el disolvente debe ser aproximadamente 25 a 40 %.

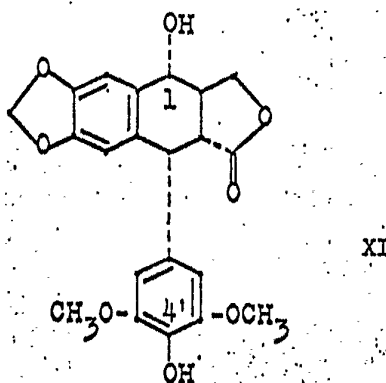
5 El tetra-O-acetil-4'-carbобензохи-4'-демети-epi-pодофилохинона-β-D-глюко́сидо se aísla inactivando el eterato etílico de trifluoruro de boro mediante la adición de una base orgánica terciaria, preferentemente piridina, y a continuación se lava el complejo de trifluoruro de boro/
10 piridina con agua. Se separa la tetraacetilglucosa no convertida de la mezcla de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucosa y el producto de condensación que resulta después de la evaporación del disolvente orgánico mediante precipitación en etanol acuoso. Se separa una pequeña cantidad de producto
15 lateral no deseado de difícil solubilidad recogiendo la precipitación en metanol, filtrando la solución y separando el metanol en un vacío. El tetra-O-acetil-4'-carbобензохи-4'-демети-epi-pодофилохинона-β-D-глюко́сидо resultante es suficientemente puro para las siguientes etapas de reacción.
20 Puede ser obtenido en forma analíticamente pura mediante cristalización de benceno/pentano o benceno/ciclohexano.



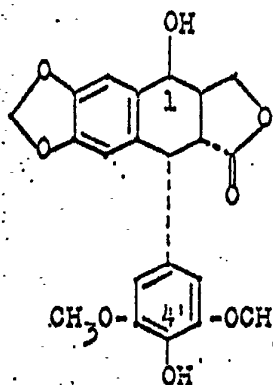
4'-carbобенzoxi-4'-demetil-podofilotoxina (fórmula IX), y
4'-carbобенzoxi-4'-demetil-epipodofilotoxina (fórmula VII).

La 4'-carbобенzoxi-4'-demetil-podofilotoxina y la
4'-carbобенzoxi-4'-demetil-epipodofilotoxina usadas para la
5. producción de tetra-O-acetil-4'-carbобенzoxi-4'-demetil-epi-
podofilotoxina-β-D-glucósido también son nuevas, y junto con
el procedimiento para su producción forman parte de la
presente invención. Pueden producirse como sigue:

Se hace reaccionar 4'-demetil-podofilotoxina de
10 fórmula XI



o 4'-demetil-epipodofilotoxina de fórmula XII



XII

a una temperatura de -20° a -5°C con éster bencílico del ácido clorofórmico en presencia de una base orgánica terciaria en un disolvente orgánico anhidro que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, para dar 4'-carbобензохи-4'-demetil-pодофилотоксина o 4'-carbобензохи-4'-demetil-epipодофилотоксина.

Hasta ahora no fué posible introducir radicales protectores, por ejemplo radicales acilo o el radical tetrahidropiraniло, selectivamente sobre el radical fenólico OH en la posición 4' de 4'-demetil-epipодофилотоксина y 4'-demetil-pодофилотоксина. Así, por ejemplo, la acetilación usual de 4'-demetil-pодофилотоксина o 4'-demetil-epipодофилотоксина proporciona el derivado 1,4'-diacetilo. No es posible efectuar una disociación selectiva directa del radical protector en la posición 1 en el caso de estos 1,4'-diésteres.



Sin embargo, se produce una eterificación selectiva mediante la reacción de 4'-demetil-podofilotoxina o 4'-demetil-epipodofilotoxina con dihidropirano, pero esta eterificación ocurre en la posición 1 en lugar de la posición C-4'.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que es posible obtener un derivado de 4'-demetil-podofilotoxina o 4'-demetil-epipodofilotoxina con un radical hidroxilo protegido en la posición 4' y un radical hidroxilo libre en la posición 1, es decir 4'-carbобензоxi-4'-demetil-epipodofilotoxina y 4'-carbобензоxi-4'-demetil-podofilotoxina, en la forma abajo descrita.

Un método preferido para producir 4'-carbобензоxi-4'-demetil-epipodofilotoxina consiste en que se hace reaccionar 4'-demetil-epipodofilotoxina finamente pulverizada en cloruro etilénico, cloruro metilénico o cloroformo a una temperatura de -5° a -15°C con éster bencílico del ácido clorofórmico en presencia de una base orgánica terciaria, por ejemplo piridina o anilina dimetilica, en cuyo caso se usan 1 a 1.35 moléculas-gramo de éster bencílico del ácido clorofórmico por cada molécula-gramo de 4'-demetil-epipodofilotoxina para evitar la formación de grandes cantidades del compuesto 1,4'-bis-carbобензоxi.

La separación de la 4'-carbобензоxi-4'-demetil-epipodofilotoxina resultante de la mezcla de la reacción, que también contiene 4'-demetil-epipodofilotoxina no convertida y pequeñas cantidades de 1,4'-bis-carbобензоxi-4'-demetil-epipodofilotoxina, se efectúa en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cristalización o cromatografía.

La 4'-demetil-epipodofilotoxina usada como material inicial puede obtenerse mediante epimerización de 4'-demetil-podofilotoxina (véase el Ejemplo 1). La producción de 4'-carbобензоxi-4'-demetil-podofilotoxina se efectúa en forma análoga usando 4'-demetil-podofilotoxina, en cuyo caso se usan 1 a 1.6 moléculas-gramo de éster bencílico del ácido clorofórmico por cada molécula-gramo de 4'-demetil-podofilotoxina.

Los compuestos I tienen un alto efecto citostático in vitro sobre las células del mastocitoma y los cultivos de fibroblastos. Además se caracterizan por un fuerte efecto hacia los tumores experimentales, especialmente la leucemia L-1210 del ratón. El uso de los compuestos I está indicado en el tratamiento de procesos patológicos relacionados con la multiplicación de las células, por ejemplo neoplasmas malignos.



Una dosificación diaria adecuada de los compuestos I
es de aproximadamente 1 a 50 mg.

Los compuestos del invento pueden usarse por sí
mismos como productos farmacéuticos o en la forma de
5 preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por
ejemplo en forma oral, entérica o parentérica. Con el fin de
producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los
compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean
inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son
10 ejemplos de tales adyuvantes:

- para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido
esteárico;
- para jarabes : soluciones de azúcar de caña,
azúcar invertido y glucosa;
- 15 para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y
aceites vegetales;
- para supositorios : aceites naturales o endurecidos
y ceras.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de
20 conservación, estabilización y humectación, facilitadores de
la solución, substancias edulcorantes y colorantes y
aromatizantes.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como
se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la
25 literatura sobre el asunto.



En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado. Los puntos de fusión y de descomposición se determinaron sobre un bloque de Kofler.

5 EJEMPLO 1: 4'-demetil-epipodofilotoxina.

Se disuelven 2 g de 4'-demetil-podofilotoxina en 25 cc de acetona y 15 cc de agua y después de la adición de 5 cc de ácido clorhídrico concentrado se calienta al reflujo durante 2 horas. Seguidamente se neutraliza el ácido con
10 carbonato de bario sólido, se filtra y se separa la acetona del filtrado en un vacío a 40°. Se recoge el material resultante en cloroformo que contiene 5 % de acetona, se seca la solución sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación en un vacío. Se cromatografía el residuo resultante
15 sobre gel de sílice con cloroformo que contiene 1 % de metanol, con lo cual se obtiene una pequeña cantidad de impurezas, luego 4'-demetil-epipodofilotoxina pura y finalmente material inicial no convertido. Se cristalizan las fracciones puras de 4'-demetil-epipodofilotoxina de cloroformo
20 y metanol. P.F. 228-230°, $[\alpha]_D = -69.8^\circ$ (c = 0.630 en cloroformo).



EJEMPLO 2: 4'-carbобенzoxi-4'-demetil-epipodofilotoxina.

Se suspenden 60 g de 4'-demetil-epipodofilotoxina muy finamente pulverizada en 1000 cc de cloruro etilénico anhidro y después de la adición de 19 cc de ... piridina
5 absoluta se enfría a -10° . Se añade por gotas a -10° una solución de 34 g de éster bencílico del ácido clorofórmico en 100 cc de cloruro etilénico mientras se agita en el transcurso de 2 horas y media y en ausencia de humedad, y luego se deja reaccionar la mezcla durante otra media hora. Seguidamente se
10 lava la solución de la reacción con agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, se concentra mediante evaporación en un vacío y se seca el residuo en un alto vacío a $70-80^{\circ}$. Después de cristalizar el producto bruto de acetona/éter y luego 2 veces de metanol se obtiene la 4'-carbобенzoxi-
15 4'-demetil-epipodofilotoxina, con un P.F. doble de $117-119^{\circ}/202-205^{\circ}$. La forma libre de disolvente, con un P.F. de $201-204^{\circ}$, $[\alpha]_D^{21} = -43.9^{\circ}$ ($c = 0.535$ en CHCl_3), se obtiene secando en un alto vacío, primero a $95-100^{\circ}$ y luego a 130° o mediante cristalización de acetona/éter.

20 EJEMPLO 3: Tetra-O-acetil-4'-carbобенzoxi-4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido.

Se disuelven 26.8 g de 4'-carbобенzoxi-4'-demetil-epipodofilotoxina en 70 cc de cloruro etilénico mientras se



calienta. Se enfría la solución a +15° y se añaden 26.0 g de
2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucosa mientras se agita. Tan
pronto como se ha disuelto la mayor parte de la tetra-acetil-
β-D-glucosa, se enfría rápidamente a -11° a -12° en ausencia
5 de humedad. A pesar de una pequeña cantidad de material
inicial no disuelto, se añaden luego por gotas a una tempera-
tura interna de -10° a -12° en el transcurso de 10 minutos
17.5 cc de eterato etílico de trifluoruro de boro (48 % BF₃)
que ha sido previamente enfriado a -10°, y luego se agita a
10 -10° durante otros 40 minutos. A continuación se añade por
gotas mientras se agita y se enfría una mezcla de 17.5 cc de
piridina absoluta y 35 cc de cloruro etilénico, y después de
la adición de otros 200 cc de cloruro etilénico, se sacude
4 veces, cada vez con 100 cc de agua. Después de secar sobre
15 sulfato sódico se concentra la fase orgánica mediante evapora-
ción en un vacío y se seca el residuo en un alto vacío a 70°.
Se disuelve el producto bruto en 125 cc de etanol caliente, se
añaden 375 cc de agua mientras se agita y luego se agita
mientras se enfría externamente con agua helada hasta que la
20 precipitación inicialmente grumosa y grasa se convierte en un
polvo arenoso. Seguidamente se filtra la precipitación con
succión, se lava con una mezcla de etanol y agua (1:3) y se
seca en un alto vacío a 70°. Se disuelve este producto bruto



en 300 cc de metanol caliente, se separa una pequeña cantidad de copos no disueltos por filtración y se concentra el filtrado mediante evaporación en un vacío. Después de secar el residuo en un alto vacío a 70° se obtiene el tetra-O-acetil-
5 4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido en forma de espuma blanca. $[\alpha]_D^{20} = -41.7^\circ$ (CHCl₃). Para mayor purificación se puede cristalizar de una mezcla de benceno/pentano o benceno/ciclohexano. El tetra-O-acetil-4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido puro tiene
10 un P.F. de 167-169°, $[\alpha]_D^{20} = -46.6^\circ$ (CHCl₃).

EJEMPLO 4: Tetra-O-acetil-4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido.

Se mezclan 8.56 g de 4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina mediante agitación con 55 cc de acetonitrilo
15 a 65° hasta que se disuelve el material, se añaden 3.92 g de óxido de zinc seco y después de la adición de 20.0 g de α-acetobromoglucosa se agita a 65° en ausencia de humedad. Después de cada 10 minutos se toma una muestra y se examina mediante cromatografía de capa delgada (gel de sílice/
20 cloroformo conteniendo 10 % de acetona). Después de haberse convertido toda la acetobromoglucosa (aproximadamente 40 a 60 minutos después de haber comenzado la reacción), se enfría a la temperatura ambiente, se diluye con 50 cc de cloroformo,



se separa óxido de zinc no convertido por filtración y se concentra el filtrado en un vacío a 40° hasta un volumen de aproximadamente 20 cc. Se disuelve este concentrado en 250 cc de cloroformo, se lava la fase de cloroformo 2 veces, cada vez con 300 cc de agua/metanol (9:1) y después de secar sobre sulfato sódico se concentra la capa de cloroformo mediante evaporación en un vacío. Se extrae el residuo secado 4 veces, cada vez con 70 cc de una mezcla hirviente de etanol/agua (1:3). Se cromatografía la porción insoluble en etanol sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice con cloroformo/acetona (95:5) com agente de elución. Se combinan las fracciones de glucósido puras, y después de secar en un alto vacío a 80°, proporcionan tetra-O-acetil-4'-carboboixi-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido bruto. Puede obtenerse un compuesto con un alto grado de pureza mediante ulterior cromatografía; los datos físicos de este compuesto concuerdan con los del producto final descrito en el Ejemplo 3.

EJEMPLO 5: 4'-carboboixi-4'-demetil-podofilotoxina.

Se disuelven 15.0 g de 4'-demetil-podofilotoxina en 450 cc de una mezcla caliente de cloruro etilénico absoluto/tetrahidrofurano (1:1), se añaden 6.0 cc de piridina absoluta y se enfría a -10°. Luego se añaden por gotas mientras se agita y se enfría en el transcurso de una hora y



media 8 cc de éster bencílico del ácido clorofórmico disuelto en 55 cc de cloruro etilénico, y se agita a continuación a -5° a -10° durante una hora. Luego se concentra en un vacío a una temperatura de baño de 40° hasta un volumen de 200 cc, se diluye con 250 cc de cloruro etilénico y se lava la solución una vez con 100 cc de ácido clorhídrico 1 N, luego con agua hasta neutralidad. Después de secar sobre sulfato sódico se concentra mediante evaporación en un vacío y se cromatografía el residuo sobre una cantidad 20 veces mayor de gel de sílice. Se eluyen con cloroformo conteniendo 1 % de metanol pequeñas cantidades de productos laterales y luego la 4'-carbобензоxi-4'-demetil-podofilotoxina pura. Después de cristalizar de metanol el compuesto tiene un P.F. de 113-114°, $[\alpha]_D^{21} = -88.3^\circ$ (cloroformo).

15 EJEMPLO 6: Tetra-O-acetil-4'-carbобензоxi-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido.

Se disuelven 10.7 g de 4'-carbобензоxi-4'-demetil-podofilotoxina en 30 cc de cloruro etilénico mientras se calienta, se enfría la solución a +15° y se añaden 14.0 g de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucosa. Después de agitar durante 5 minutos, se enfría a -15° en ausencia de humedad y se añaden por gotas en el transcurso de 5 minutos 7 cc de eterato etílico de trifluoruro de boro (48 % BF₃) que ha sido



previamente enfriado a -10° . A continuación se agita a -15° durante una hora, y luego se añade por gotas una solución de 7 cc de piridina absoluta en 20 cc de cloruro etilénico. Después de diluir con 100 cc de cloroformo se lava 5 veces, cada vez con 50 cc de agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, se concentra mediante evaporación en un vacío y se seca el residuo en un vacío a 60° . Se disuelve la espuma resultante en 50 cc de etanol caliente, se enfría hasta aproximadamente 50° , se añaden 150 cc de agua fría y se agita hasta que la precipitación inicialmente grasa y grumosa se convierte en un polvo arenoso. Se filtra el producto con succión, se lava con 40 cc de etanol al 25 % y se seca en un vacío a 60° . Luego se disuelve el compuesto en 200 cc de metanol caliente, se filtra hasta claridad, se concentra el filtrado mediante evaporación en un vacío y se seca el residuo en un alto vacío a 80° hasta que se obtiene un peso constante. El tetra-O-acetil-4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido resultante es idéntico al compuesto producido de acuerdo con el Ejemplo 3.

EJEMPLO 7: Tetra-O-acetil-4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido.

Se disocia el radical carbобензохи del tetra-O-acetil-4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-



glucósido disolviendo 13.4 g de este compuesto en 100 cc de acetona/etanol (1:2), añadiendo 0.5 cc de ácido acético glacial y 2 g de paladio/carbón (con 10 % de paladio) e hidrogenando a 20°. Seguidamente se separa el catalizador por
5 filtración, se lava con una mezcla caliente de acetona/metanol y se concentra el filtrado mediante evaporación en un vacío. Se vierten 100 cc de etanol hirviente sobre el residuo, se deja cristalizar la mezcla y después de filtrar con succión y de lavar con metanol se secan los cristales en un vacío.
10 El tetra-O-acetil-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido puro cristaliza en la forma de finas agujas con un P.F. de 225-227°, $[\alpha]_D^{21} = -64.4^\circ$ (c = 1.024 en cloroformo).

EJEMPLO 8: 4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido.

Se calientan al reflujo 25 g de tetra-O-acetil-
15 4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido puro, 3.6 g de acetato de zinc anhidro y 1.45 g de acetato sódico anhidro en 150 cc de metanol mientras se agita. Después de 2 horas y después de 4 horas se separan 12.5 cc de metanol por destilación, luego se añaden 12.5 cc de metanol después de
20 cada 2 horas y nuevamente se separan por destilación. Después de un total de 18 horas queda finalizada la disociación de los radicales acetilo y se obtiene una mezcla de aproximadamente 60 % de 4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-



glucósido y aproximadamente 40 % de 4'-demetil-epipodofilo-
toxina- β -D-glucósido. Se controla la reacción mediante
cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice
usando acetato isopropílico/metanol (4:1) saturado de agua
5 como agente de elución; se desarrolla rociando con una
solución al 0.2 % de sulfato de cerio-(IV) en ácido sulfúrico
al 50 % y calentando hasta 110-130°.

Se sigue trabajando añadiendo 5 cc de ácido
acético glacial, concentrando en un vacío a una temperatura
10 de baño de 50° y secando en un alto vacío a 50° durante
15 minutos. Se recoge el residuo en 250 cc de cloroformo/
isopropanol (4:1) y 25 cc de agua, se separa la fase acuosa y
se lava nuevamente la fase orgánica con 25 cc de agua. Los
lavados de agua combinados se extraen nuevamente con 50 cc de
15 cloroformo/isopropanol y después de secar sobre sulfato
sódico se concentran las fases orgánicas combinadas mediante
evaporación en un vacío. Luego se suspende el
residuo en 30 cc de acetona y se agita perfectamente
la suspensión. A continuación se separa la acetona
20 en un vacío. Este procedimiento se repite dos veces
más. Luego se seca el residuo en un alto vacío a 75° durante
2 horas. Puede obtenerse el 4'-carbобензохи-4'-demetil-epi-
podofilotoxina- β -D-glucósido en una forma no completamente
pura de la mezcla de 4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilo-



toxina- β -D-glucósido y 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido mediante cristalización de metanol. La cromatografía sobre una cantidad 100 veces mayor de gel de sílice y la elución con acetato isopropílico/metanol (9:1) saturado de

5 agua proporciona 4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido puro que tiene un P.F. de 155-156° después de cristalizar de acetona. $[\alpha]_D^{21} = -92.0^\circ$ (c = 1.00 en cloroformo). El radical carbобензохи se disocia disolviendo una mezcla de 4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina-

10 β -D-glucósido y 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido en 200 cc de acetona, añadiendo la solución a una suspensión de 3 g de paladio/carbón (10 % de paladio) en 50 cc de agua e hidrogenando hasta que el radical protector haya sido completamente disociado (una hora y media). Se controla la

15 reacción mediante cromatografía de capa delgada en la forma arriba indicada. Luego se separa el catalizador por filtración, se lava con 100 cc de acetona/agua (4:1) y se concentra el filtrado en un vacío hasta un volumen de aproximadamente 40 a 45 cc, después de lo cual cristaliza el

20 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido. Para completar la cristalización se deja reposar en un baño de hielo durante otros 20 minutos, se filtran los cristales resultantes con succión, se lavan con 25 cc de agua y se secan en un alto vacío a 70°. Después de cristalizar de metanol se obtiene el



4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido puro con un P.F. de 225-227°, $[\alpha]_D^{21} = -88.6^\circ$ (c = 1.05 en metanol). Otra forma cristalina del mismo tiene un P.F. de 262-264°.

EJEMPLO 9: 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido.

5 Se calientan al reflujo 2.0 g de tetra-O-acetil-
4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido obtenido de acuerdo
con el Ejemplo 7 y 1 g de acetato de zinc anhidro en 30 cc de
metanol absoluto durante 25 horas. Se disuelve a continuación
la precipitación blanca resultante mediante la adición de
10 unos cuantos mililitros de ácido acético glacial y ligero
calentamiento, se separa el disolvente en un vacío a 40° y se
recoge el residuo en 50 cc de cloroformo/butanol (4:1). Se
lava la fase orgánica 2 veces, cada vez con 10 cc de agua,
después de secar sobre sulfato sódico se concentra mediante
15 evaporación en un vacío y se cromatografía el residuo sobre
gel de sílice. Se eluyen porciones no polares y luego el
4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido puro con acetato
isopropílico/metanol (9:1) saturado con agua. Se examinan las
fracciones individuales mediante la cromatografía de capa
20 delgada sobre placas de gel de sílice, usando acetato
isopropílico/metanol (8:1) saturado con agua como agente de
elución y se combinan las fracciones de glucósido y se
cristalizan 2 veces de metanol. El 4'-demetil-epipodofilo-



toxina- β -D-glucósido tiene un P.F. de 222-230°, otra forma cristalina del mismo tiene un P.F. de 262-264°, $[\alpha]_D^{21} = -88^\circ$ (c = 0.507 en metanol).

EJEMPLO 10: 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-bencilideno-glucósido.

5

Se disuelve 1 g de 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido secado en 20 cc de benzaldehido puro y después de la adición de 0.5 g de cloruro de zinc anhidro se sacude sobre una máquina a 20° durante 5 a 6 horas en ausencia de
10 humedad. Se controla el transcurso de la reacción mediante cromatografía de capa delgada, usando placas de gel de sílice y cloroformo conteniendo 6% de metanol como agente de elución. Se hace visible el compuesto rociando las placas con una solución al 1 % de nitrato de cerio-(IV)-amonio en ácido
15 sulfúrico al 50 % y calentando seguidamente hasta 100° a 120°. Se sigue trabajando el producto de la condensación añadiendo cloroformo a la solución de la reacción clara de color rojo-pardo y se sacude con agua. Se extrae nuevamente la fase acuosa 2 veces con cloroformo. Se combinan todas las fases de
20 cloroformo, se lavan 2 veces con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente en un vacío. Se separa el benzaldehido aún adherido del residuo aceitoso resultante mediante trituración con pentano hasta que se obtiene un



producto pulveroso. Para mayor purificación se recoge el derivado de bencilideno en 10 cc de acetona y se añade la solución de acetona por gotas mientras se agita a 100 cc de pentano, después de lo cual se obtiene una precipitación de color amarillo claro o blanca. Puede purificarse el producto
5 bruto mediante cromatografía sobre columnas de gel de sílice. Con este fin se filtra una solución tan concentrada como sea posible de 1 g del derivado de bencilideno bruto en una mezcla de cloroformo + 2 % de metanol sobre una columna de 200 g de
10 gel de sílice y se eluye con la misma mezcla de disolventes. Se combinan las fracciones que son uniformes de acuerdo con la cromatografía de capa delgada y se vuelven a precipitar de acetona/pentano. El 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-bencilideno-glucósido se obtiene como polvo blanco con un
15 P.F. de 182-185°. Después de recrystalizar de etanol absoluto, se obtienen cristales con un P.F. de 245-246°. Los valores de la rotación óptica son: $[\alpha]_D^{20} = -99^\circ$ en metanol y -104° en cloroformo.

20 EJEMPLO 11: 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-bencilideno-glucósido.

Se añaden 10 cc de tiofeno-2-aldehído puro y 0.25 g de cloruro de zinc anhidro a 0.5 g de 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido secado y se sacude la mezcla



sobre una máquina a 20° en ausencia de humedad, después de lo cual se obtiene gradualmente una solución clara. Se controla el transcurso de la condensación mediante cromatografía de capa delgada, en la forma arriba descrita. Después

5 de un período de reacción de 3 a 4 horas se diluye la solución con cloroformo y se sacude con agua. Se lava la fase de cloroformo 2 veces más con una pequeña cantidad de agua y luego se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación. Se separa el exceso de tiofeno-2-aldehído mediante

10 disolución del residuo resultante en una pequeña cantidad de acetona y se vuelve a precipitar mediante la adición de pentano. Se efectúa repetidamente la reprecipitación de acetona/pentano hasta que se obtiene el producto de la condensación en forma escamosa. Para mayor purificación se cromato-

15 grafía el producto bruto sobre gel de sílice. Las fracciones que son uniformes de acuerdo con la cromatografía de capa delgada se combinan y proporcionan cristales de alcohol absoluto. El 4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-tenilideno-puro glucósido tiene un P.F. de 242-246° (el último residuo hasta

20 255°) y tiene una rotación óptica de $[\alpha]_D^{20} = -107^\circ$ en cloroformo/metanol (9:1).



EJEMPLO 12: 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-furfurilideno-
glucósido.

Se añaden 10 cc de furfural puro a 0.5 g de
4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido secado y después de
5 la adición de 0.25 g de cloruro de zinc anhidro se sacude
sobre una máquina a 20° durante 3 a 4 horas en ausencia de
humedad. Se controla el transcurso de la reacción de la
condensación mediante cromatografía de capa delgada. La
cromatografía de capa delgada puede efectuarse sobre placas de
10 gel de sílice, usando cloroformo conteniendo 6 % de metanol
como agente de elución. Se hace visible el material
rociando con una solución al 1% de nitrato de cerio-(IV)-
amonio en ácido sulfúrico al 50 % y calentando seguidamente a
100° a 120°. Después de haberse completado la condensación se
15 añade cloroformo a la solución de la reacción de color verde
y se sacude luego con agua. Se extrae nuevamente la fase
acuosa 2 veces con cloroformo. Se combinan todas las fases de
cloroformo, se lavan 2 veces más con una pequeña cantidad de
agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora
20 el disolvente en un vacío a 60°. Se separa el furfural
adherido mediante la adición por gotas del residuo aceitoso
resultante (aprox. 10 cc) a 150 cc de pentano mientras se
agita, después de lo cual se obtiene una precipitación grasa.



Después de decantar el pentano que sobrenada, se recoge la precipitación en una pequeña cantidad de acetona y se añade esta solución por gotas a 150 cc de pentano. Puede purificarse el producto de la condensación escamoso que precipita mediante 5 cromatografía sobre gel de sílice. La cromatografía se efectúa cargando una columna de 100 g de gel de sílice con una solución concentrada del producto bruto en cloroformo conteniendo 2 % de metanol y la elución se efectúa con la misma 10 mezcla de disolventes. Las fracciones principales que son uniformes de acuerdo con la cromatografía de capa delgada se combinan y se vuelven a precipitar de acetona/pentano. El 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-furfurilideno-glucósido se obtiene en forma de polvo blanco con un P.F. de 188-191°. Se obtienen cristales con un P.F. de 267-269° de etanol 15 absoluto. El valor de la rotación óptica en cloroformo es $[\alpha]_D^{20} = -102^\circ$.

EJEMPLO 13: 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-bencilideno-glucósido.

Se disuelve 1.0 g de 4'-demetil-epipodofilo- 20 toxina- β -D-glucósido finamente pulverizado en 20 mg de benzaldehído puro y se añaden 2 g de polvo Dowex 50 WX 2 secado. Se desaloja el aire en el matraz mediante la introducción de nitrógeno y se agita la mezcla de la reacción con



un agitador magnético en ausencia de humedad. Se controla continuamente el transcurso de la reacción mediante cromatografía de capa delgada [sistema a): cloroformo + 6 % de metanol, sistema b): cloroformo/metanol/agua (70:25:5)].

5 Después de una hora la reacción queda finalizada. Para seguir la elaboración se separa el catalizador de la solución de color naranja por filtración y se lava bien la solución una vez más con cloroformo. Se separa el disolvente en un vacío a 50°. Se obtiene un aceite, el que se purifica sobre 60 g de

10 gel de sílice "Merck" (tamaño del grano 0.05 a 0.2 mm). Después de separar el benzaldehído mediante extracción con cloroformo, se eluye el compuesto con cloroformo que contiene 2 % de metanol. Esta purificación cromatográfica proporciona 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-bencilideno-glucósido amorfo,

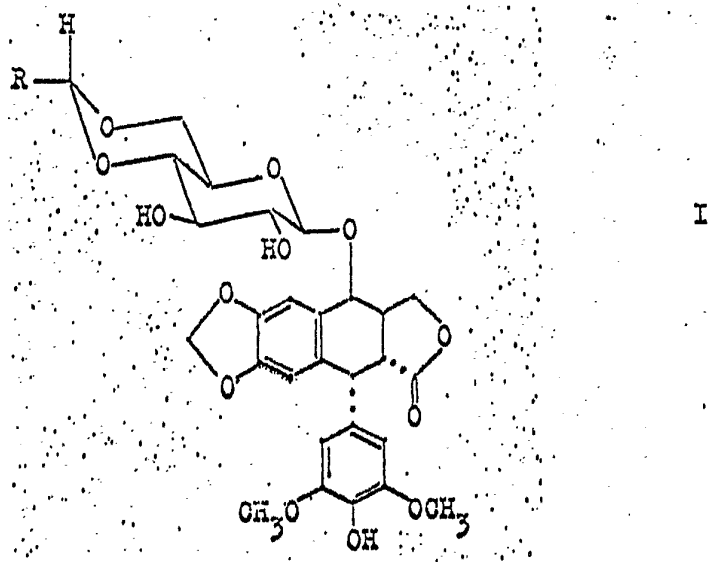
15 el que es completamente uniforme en el cromatograma de capa delgada. Se disuelve el compuesto en 5 cc de acetona y se añade por gotas a 60 cc de pentano mientras se agita. El 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-bencilideno-glucósido se obtiene en forma de polvo amorfo incoloro con un P.F. de

20 182-184°. Se obtienen cristales con un P.F. de 245-246° de etanol absoluto. $[\alpha]_D^{20} = -104^\circ$ (c = 0.766 en cloroformo).

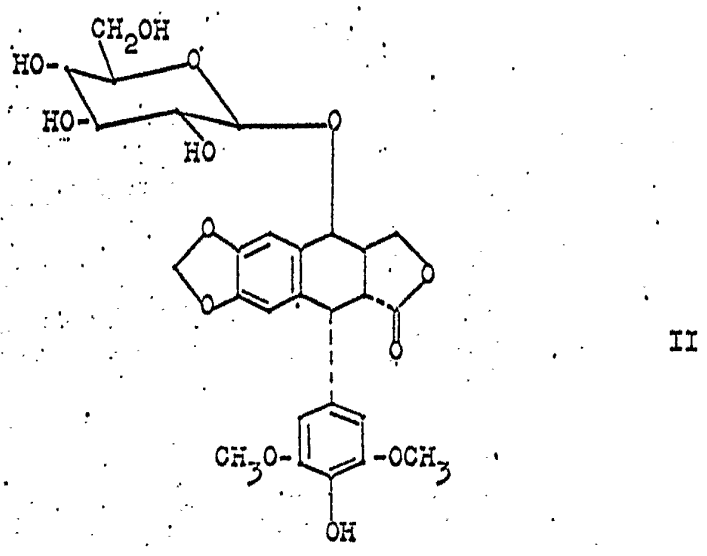


N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones
5. anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza, con fecha 14 de Diciembre de 1.965 nº 17229/65,
10. 14 de Diciembre de 1.965 nº 17230, 14 de Diciembre de 1.965 nº 17232/65 y 12 de Octubre de 1.966 nº 14703/66, acogiendo 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
15. que se solicita patente de invención por 20 años en España, sobre: "Procedimiento para la producción de compuestos glucósidos", caracterizándose por lo siguiente:
20. 1ª.- Procedimiento para la producción de compuestos glucósidos de fórmula general I,

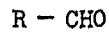


en la que R significa el radical fenilo, 2-furilo o 2-tienilo, caracterizado porque se hace reaccionar 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido de fórmula II





con un aldehído de fórmula general III,



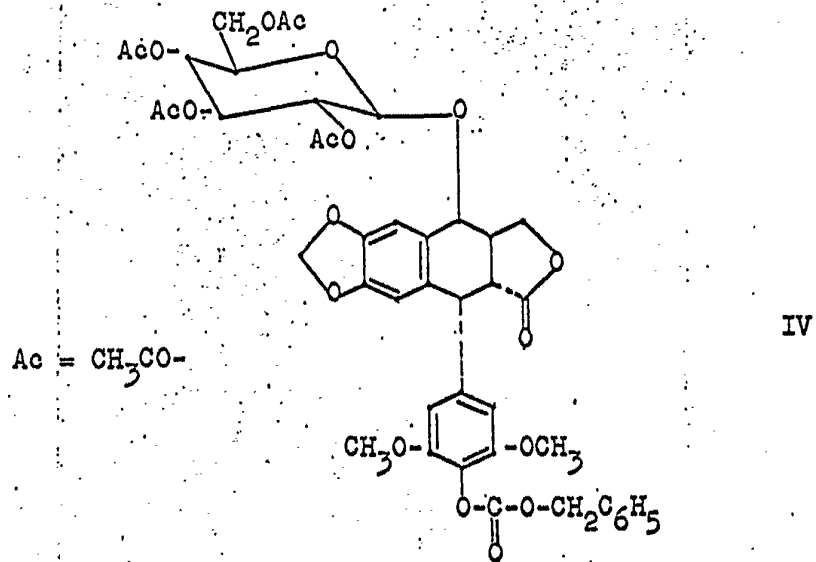
III

en la que R tiene el significado arriba indicado,

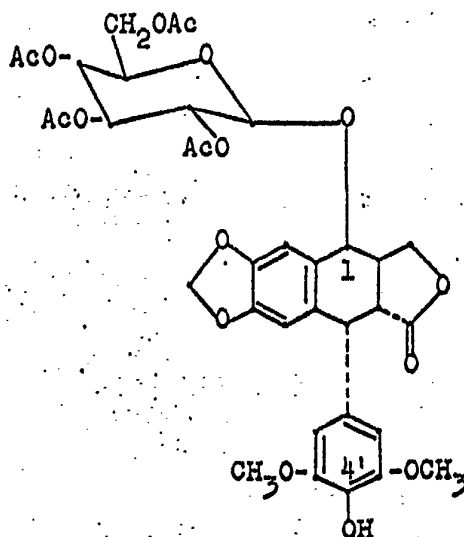
en presencia de un catalizador ácido.

2. Procedimiento según la reivindicación 1.,

5 caracterizado porque se produce el 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido disociando hidrogenolíticamente el radical carbobenzoxi de tetra-O-acetil-4'-carbobenzoxi-4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido de fórmula IV,



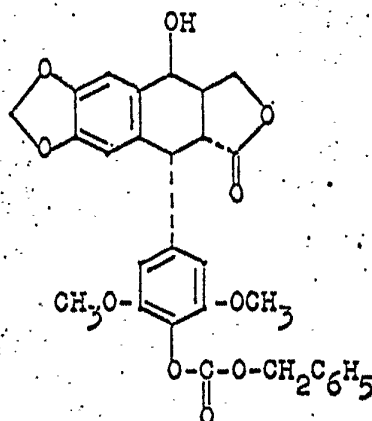
10 y sometiendo a alcoholisis el tetra-O-acetil-4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-glucósido resultante de fórmula V



V

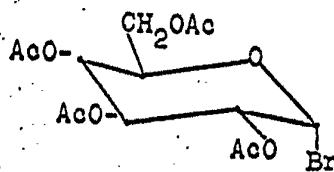
en presencia de acetato de zinc anhidro, o se disocian primero los radicales aceto de tetra-O-acetil-4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido mediante alcoholísis en presencia de acetato de zinc anhidro o una mezcla de acetato de zinc anhidro y acetato de sodio, y seguidamente se separa el radical carbобензохи mediante hidrogenólisis.

3. Procedimiento según la reivindicación 2., caracterizado porque se produce el tetra-O-acetil-4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-glucósido condensando 4'-carbобензохи-4'-demetil-epipodofilotoxina de fórmula VII



VII

con α -acetobromoglucosa de fórmula VIII



VIII

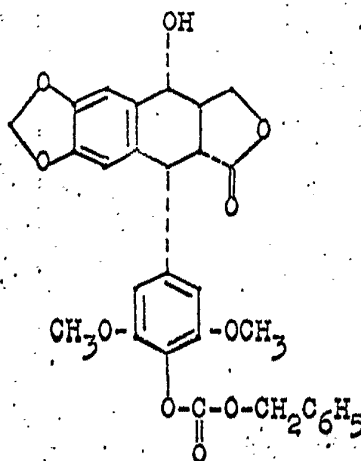
en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción en presencia de óxido de zinc u óxido de mercurio,

5

o,

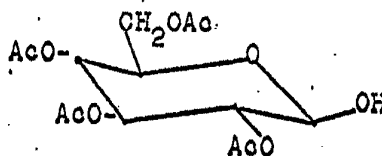
condensando 4'-carbobenzoxi-4'-demetil-epipodofilotoxina o 4'-carbobenzoxi-4'-demetil-podofilotoxina de fórmula IX

12 DIC



IX

con 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucosa de fórmula X



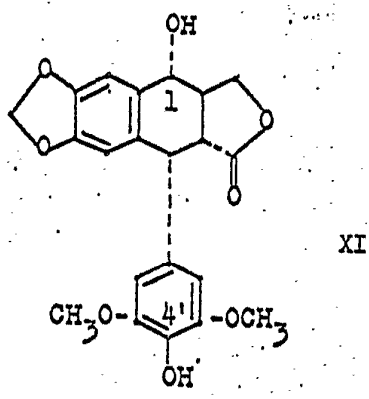
X

en presencia de eterato etílico de trifluoruro de boro, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, a una temperatura por debajo de 0°C.

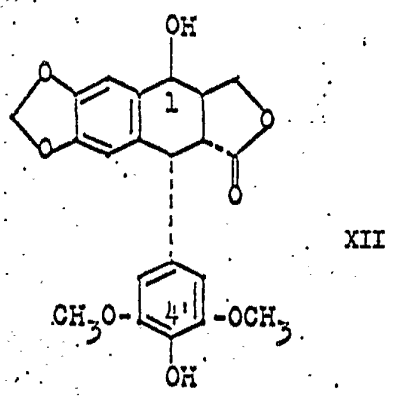
5

4. Procedimiento según la reivindicación 3., caracterizado porque se producen 4'-carboboixi-4'-demetil-podofilotoxina y 4'-carboboixi-4'-demetil-epipodofilotoxina haciendo reaccionar 4'-demetil-podofilotoxina de fórmula XI,

12



o 4'-demetil-epipodofilotoxina de fórmula XII



5 a una temperatura de -20° a -5°C con éster bencílico del ácido clorofórmico en presencia de una base orgánica terciaria en un disolvente orgánico anhidro que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, para dar 4'-carbenezoxi-4'-demetil-podofilotoxina o 4'-carbenezoxi-4'-demetil-epipodofilotoxina respectivamente.



- 45 -

5ª.- Procedimiento para la producción de compuestos glucósidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta memoria consta de cuarenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 DIC. 1935

SANDOZ A. G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
p. p. Huelmo: L. Fernández Ruiz