

364043

PATENTE DE INVENCION

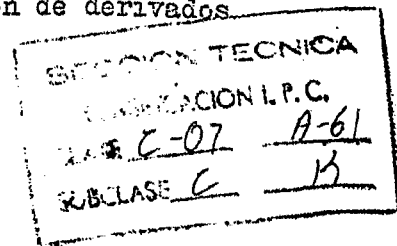
Case 10-2852. 3700/KU/MK.



Memoria Descriptiva

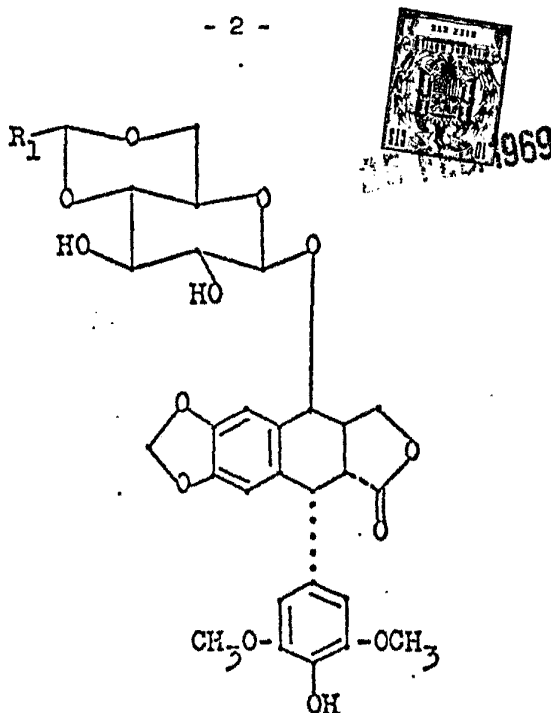
sobre:

"Procedimiento para la obtención de derivados
glucosidos".



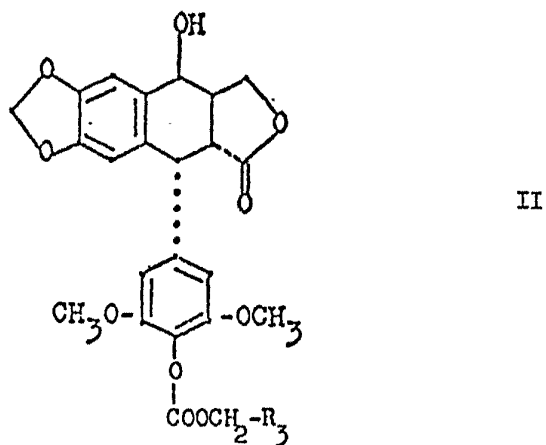
Solicitante SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la producción de derivados glucosidos de fórmula general I,

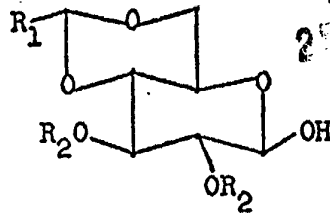


en la que R_1 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

Los compuestos de fórmula general I pueden obtenerse de acuerdo con la invención condensando un derivado de 4'-demetil-
5 epipodofilotoxina de fórmula general II,



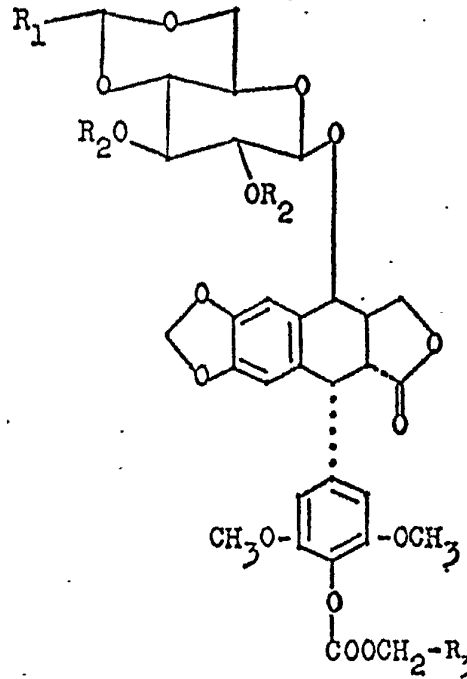
en la que R_3 es un radical fenilo sustituido o no sustituido, con una 4,6-O-alkilideno-glucopiranososa de fórmula general III,



25 FEB. 1969

III

en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, y
 R_2 significa el radical formilo o acetilo,
en presencia de trifluoruro de boro en un disolvente que sea inerte
bajo las condiciones de la reacción, y disociando a continuación los
5 radicales protectores de los compuestos resultantes de fórmula
general IV,



IV

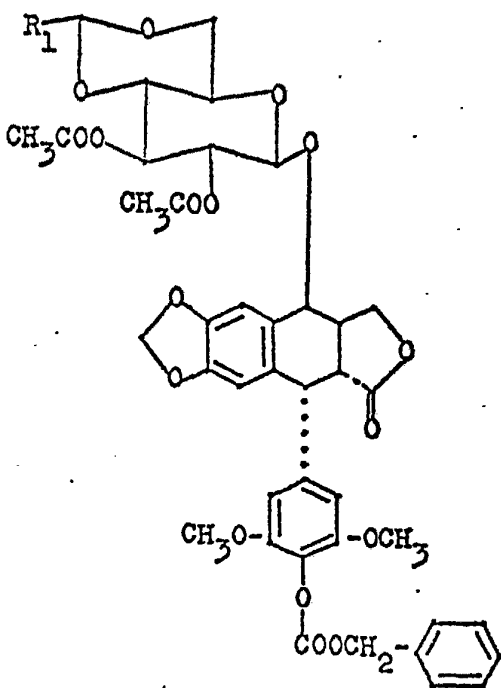
en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados.
 R_3 puede significar por ejemplo un radical fenilo, p-nitrofenilo o
p-metoxifenilo.



25 FEB. 1939

El procedimiento de la invención puede efectuarse, por ejemplo, haciendo reaccionar 4'-benciloxicarbonil-4'-demetil-epipodofilotoxina con una 4,6-O-alkilideno-glucopiranososa de fórmula general III en presencia de eterato de trifluoruro de boro a una temperatura de aprox. -15° a -25°C, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo diclorometano, dicloroetano o cloroformo.

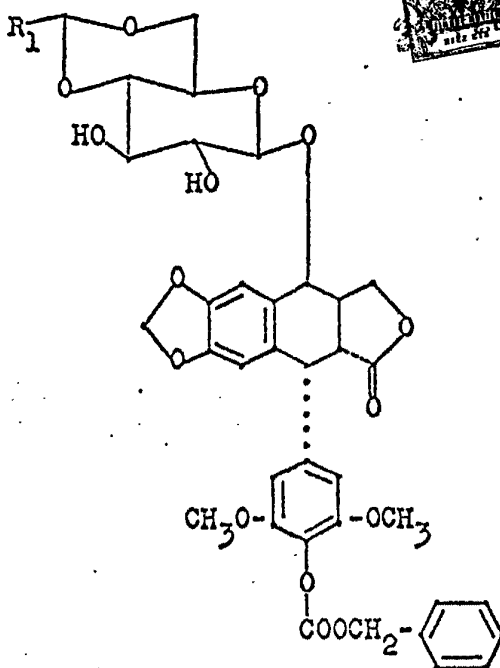
Cuando se usa un compuesto de fórmula III, en la que R₂ significa el radical acetilo, se obtiene un compuesto de fórmula general IVa,



IVa

en la que R₁ tiene el significado arriba indicado.

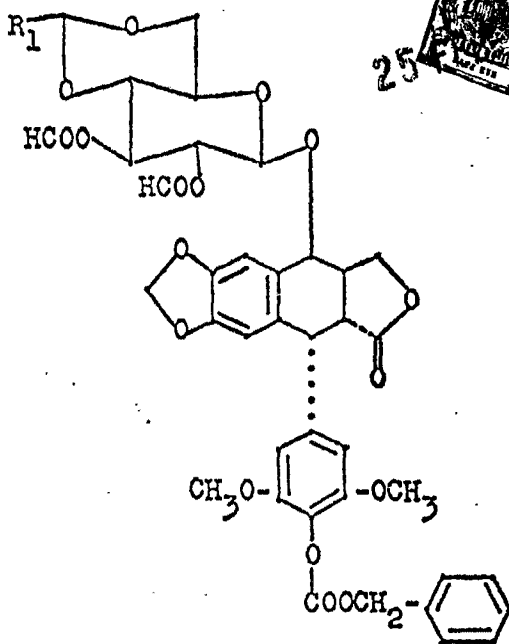
Los radicales acetilo pueden disociarse a continuación de los compuestos de fórmula IVa mediante tratamiento con acetato de cinc/acetato de sodio en metanol/tetrahidrofurano, con lo cual se obtiene una mezcla de compuestos de fórmulas generales I y IVb,



IVb

en la que R₁ tiene el significado arriba indicado,
y esta mezcla puede someterse directamente a la hidrogenólisis, sin
ulterior aislamiento, en presencia de un catalizador de paladio. La
hidrogenación se efectúa ventajosamente a presión normal y a una
5 temperatura de 20° a 40°C en presencia de un catalizador de paladio,
por ejemplo paladio sobre carbón vegetal o sulfato de bario. Como
disolventes se usan preferentemente alcoholes, por ejemplo metanol o
etanol, con la adición de 10 a 50 % por volumen de acetona. La
cantidad de catalizador que se use por ejemplo asciende a aprox.
10 0,5 % por peso calculado sobre el material usado.

Cuando se usa un compuesto de fórmula III, en la que R₂
significa el radical formilo, se obtiene un compuesto de fórmula
general IVc,



IVc

en la que R_1 tiene el significado arriba indicado.

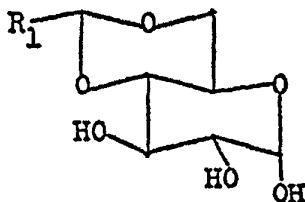
Los radicales formilo pueden dissociarse selectivamente de los compuestos de fórmula IVc mediante tratamiento con acetato de cinc en metanol. El compuesto resultante de fórmula general IVb puede luego someterse a la hidrogenólisis en la forma arriba descrita.

5

Las 4,6-O-alkilideno-glucopiranosas de fórmula general III, usadas para la producción de los compuestos de fórmula general I, pueden producirse de acuerdo con el siguiente procedimiento que también forma parte de la presente invención:

10

Una 4,6-O-alkilideno-glucopiranososa de fórmula general V,



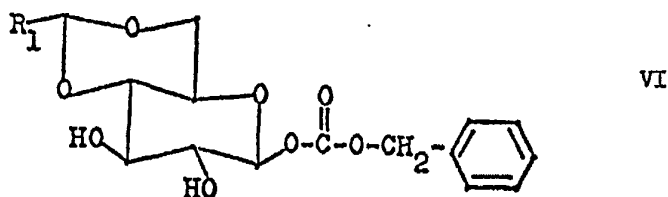
V

en la que R_1 tiene el significado arriba indicado,



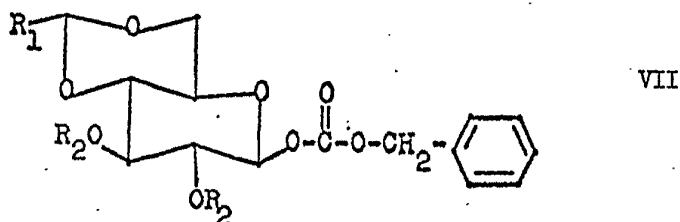
25 FEB 1969

5 producida mediante tratamiento catalítico ácido de un aldehído alifático con glucosa, se convierte en la sal sódica con una solución de sosa cáustica, la sal sódica se hace reaccionar en un disolvente anhidro que sea inerte bajo las condiciones de la reacción con éster bencílico del ácido clorofórmico para dar un compuesto de fórmula general VI,



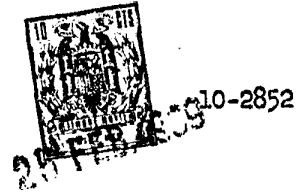
en la que R_1 tiene el significado arriba indicado.

10 Los radicales acetilo o formilo se introducen a continuación mediante reacción con un derivado reactivo del ácido acético o del ácido fórmico, por ejemplo con anhídrido acético o con anhídrido acético del ácido fórmico, en presencia de piridina, y los compuestos resultantes de fórmula general VII,



15 en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, se tratan con H_2 en presencia de metal de paladio en un disolvente seco exento de hidroxilo, por ejemplo acetona.

Para la disociación hidrogenolítica del radical benciloxi-carbonilo se usa preferentemente metal de paladio, producido mediante reducción de cloruro de paladio y producido recientemente.



Los compuestos de fórmula general I poseen un alto efecto citostático in vitro sobre células del mastocitoma y cultivos de fibroblastos. Además se caracterizan por un fuerte efecto hacia los tumores experimentales, especialmente leucemia L-1210 del ratón.

5 Los compuestos de fórmula general I pueden usarse en la terapia en el tratamiento de procesos patológicos acompañados por la multiplicación de células, por ejemplo neoplasmas malignos.

Una dosificación diaria adecuada de los compuestos de fórmula general I fluctúa entre aprox. 1 y 50 mg.

10 Los compuestos pueden usarse como medicamentos por sí mismos o en la forma de preparaciones medicinales apropiadas para aplicación oral, entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se elaboran los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos, farmacológicamente inertes. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

15 para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;

para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;

20 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 conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, 25 edulcorantes y colorantes y aromatizantes.



EJEMPLO 1: 4'-Demetil-epipodofilotoxina-β-D-etilideno-glucósido.

a) 4'-Benciloxicarbonil-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-2,3-di-O-acetil-4,6-O-etilideno-glucósido.

16,0 g de 4'-benciloxicarbonil-4'-demetil-epipodofilo-
5 toxina se disuelven en 45 cc de dicloroetano mientras se calienta
ligeramente, y la solución se enfría a 20°. Después de la adición de
17,5 g de 4,6-O-etilideno-2,3-di-O-acetil-β-D-glucopiranososa se agita
a 20° hasta que se disuelve el componente de azúcar, y luego se enfría
a -18° en ausencia de humedad. Se añaden por gotas a la solución
10 viscosa 10,5 cc de eterato de trifluoruro de boro mientras se agita
enérgicamente en el transcurso de 3 minutos, y se agita a -18° durante
40 minutos. Luego se añade por gotas una mezcla de 10,5 cc de piridina
absoluta y 100 cc de cloruro etilénico mientras se enfría y se agita,
y se lava 4 veces con 50 cc de agua cada vez. Después de secar sobre
15 sulfato sódico se concentra la fase orgánica mediante evaporación en
un vacío, y se seca el residuo en un alto vacío a 60°. Luego se di-
suelve el producto de la condensación bruto en 60 cc de etanol
caliente, y se añade la solución por gotas a 240 cc de agua mientras
se agita y se enfría con hielo. Después de agitar durante 20 minutos
20 el precipitado blanco resultante se filtra con succión, se lava con
50 cc de agua/etanol (4:1) y se seca en un alto vacío a 70°. Para
mayor purificación se cristaliza 2 veces de metanol, con lo cual se
obtiene 4'-benciloxicarbonil-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-2,3-di-
O-acetil-4,6-O-etilideno-glucósido, analíticamente puro, con un P.F.
25 de 230°. $[\alpha]_D^{21} = -60,4^\circ$ (c = 1,054 en cloroformo).



1969

b) 4'-Demetil-epipodofilotoxina-β-D-etilideno-glucósido.

2,2 g de acetato de cinc anhidro y 0,8 g de acetato de sodio anhidro se añaden a una solución de 18,6 g de 4'-benciloxi-carbonil-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-2,3-di-O-acetil-4,6-O-
5 etilideno-glucósido en una mezcla de 120 cc de metanol y 30 cc de tetrahidrofurano absoluto, y la mezcla se calienta al reflujo. Después de 4 horas se separan por destilación 20 cc del disolvente, se añaden 10 cc de tetrahidrofurano absoluto y se calienta durante otras 20 horas. Luego se concentra la mezcla hasta un volumen de 70 a 80 cc
10 y se calienta nuevamente al reflujo durante 7 horas. Luego se añaden a la solución 2 cc de ácido acético glacial, se evapora la solución en un vacío a 40°, se disuelve el residuo en 150 cc de cloroformo, se lava 4 veces con 20 cc de agua cada vez, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación en un vacío.
15 El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con el fin de separar el material que todavía no se ha desacetilado completamente. La elución con cloroformo conteniendo 2 a 3 % de metanol proporciona primero el material no desacetilado completamente, luego una fracción que consiste de una mezcla de 4'-benciloxicarbonil-4'-demetil-epi-
20 podofilotoxina-β-D-etilideno-glucósido y 4'-demetil-epipodofilo- toxina-β-D-etilideno-glucósido. El examen de las fracciones se efectúa mediante cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice, usando cloroformo + 3 % de metanol como eluyente; las manchas se desarrollan mediante rociado con una solución de 0,2 % de
25 sulfato de cerio IV en ácido sulfúrico al 50 % y calentamiento a



FEB 1953

110-130°. El radical benciloxicarbonilo se disocia disolviendo la fracción mixta, 4'-benciloxicarbonil-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-etilideno-glucósido y 4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-etilideno-glucósido, en 100 cc de acetona/etanol (1:1), y después de la adición de 2 g de paladio/carbón vegetal (5 % de paladio) se hidrogena a 20° y a presión atmosférica. Una vez finalizada la hidrogenólisis, el catalizador se separa por filtración, se lava con acetona/etanol (1:1) y el filtrado se evapora en un vacío. El residuo se cristaliza 4 veces de acetona con la adición de acetato etílico y proporciona 4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-etilideno-glucósido con un P.F. de 253-255° (después de secar en un alto vacío a 110°). Después de cristalizar de metanol el compuesto tiene un P.F. de 236-253°. $[\alpha]_D^{21} = -111,0^\circ$ (c = 1,046 en cloroformo).

La 4,6-O-etilideno-2,3-di-O-acetil-β-D-glucopiranos usada como material inicial se produce como sigue:

a) Sal sódica de 4,6-O-etilideno-D-glucopiranos.

41,6 g de 4,6-O-etilideno-D-glucopiranos se añaden a 102 cc de una solución de sosa cáustica 2 normal enfriada a 0° y se agita hasta que se disuelve el material. A continuación se añade una mezcla de 1000 cc de etanol/éter (3:2), se agita la mezcla durante 15 minutos mientras se enfría con hielo, se separa el precipitado por filtración, se lava con 200 cc de etanol, luego con 300 cc de éter, y se seca a temperatura ambiente en un alto vacío, con lo cual se obtiene la sal sódica de 4,6-O-etilideno-D-glucopiranos.



25 FEB. 1969

b) 4,6-O-etilideno-1-O-benciloxicarbonil-β-D-glucopiranososa.

40 g de éster bencílico del ácido clorofórmico al 75 %
se añaden a una suspensión de 40 g de la sal sódica de
4,6-O-etilideno-D-glucopiranososa en 750 cc de cloroformo absoluto y
5 exento de alcohol, y la mezcla se agita a 20° durante 16 horas en
ausencia de humedad. A continuación se añaden 160 cc de isopropanol,
se agita durante 5 minutos, se añaden 200 cc de cloroformo/isopropanol
(4:1) y se lava la mezcla 3 veces con 100 cc de agua cada vez.
Después de secar sobre sulfato sódico se concentra la fase orgánica
10 mediante evaporación en un vacío y se extrae el residuo 3 veces con
150 cc de éter cada vez. El residuo insoluble en éter se disuelve en
900 cc de acetato etílico caliente, se concentra hasta un volumen de
300 cc en un bajo vacío y se deja cristalizar. Se obtiene la
4,6-O-etilideno-1-O-benciloxicarbonil-β-D-glucopiranososa, la cual
15 después de cristalizar nuevamente de acetato etílico, tiene un P.F.
de 168-169° (agujas). $[\alpha]_D^{21} = -27,7^\circ$ (c = 1,044 en cloroformo).

c) 4,6-O-etilideno-1-O-benciloxicarbonil-
2,3-di-O-acetil-β-D-glucopiranososa.

42,5 g de 4,6-O-etilideno-1-O-benciloxicarbonil-β-D-
20 glucopiranososa se añaden a una mezcla de 50 cc de piridina absoluta y
50 cc de anhídrido acético, y la mezcla se deja reaccionar durante
15 horas inicialmente mientras se enfría con agua fría y luego a 20°.
A continuación se concentra la solución de la reacción mediante
evaporación en un vacío, se disuelve el residuo 3 veces en 100 cc de
25 benceno cada vez, se evapora el benceno en un vacío y se cristaliza el



residuo de 100 cc de acetona con la adición de 30 cc de éter.

Después de cristalizar nuevamente de acetona/éter/pentano, se obtiene

la 4,6-O-etilideno-1-O-benciloxicarbonil-2,3-di-O-acetil-β-D-glucopiranososa, analíticamente pura, con un P.F. de 161°. $[\alpha]_D^{21} = -46,1^\circ$

5 (c = 0,954 en cloroformo).

d) 4,6-O-etilideno-2,3-di-O-acetil-β-D-glucopiranososa.

500 mg de cloruro de paladio se disuelven en 50 cc de agua, y después de la adición de 100 cc de metanol se hidrogena la

solución a 20° y a presión atmosférica. La solución que sobrenade se

10 decanta a continuación del metal de paladio precipitado, el paladio se

lava cuidadosamente 3 veces con 100 cc de metanol cada vez hasta que

quede exento de ácido, y el metanol se separa luego lavando 3 veces

con 150 cc de acetona seca cada vez. El catalizador de paladio resul-

tante se suspende en 250 cc de acetona seca, se añaden 25,5 g de

15 4,6-O-etilideno-1-O-benciloxicarbonil-2,3-di-O-acetil-β-D-glucopiranososa, y se hidrogena durante 1 hora a 20° y a presión atmosférica.

Después de separar el catalizador por filtración éste se lava con

100 cc de acetona seca, el filtrado se concentra mediante evaporación

en un vacío a una temperatura del baño de 35°, y el residuo se seca en

20 un alto vacío a 30° durante 1 hora. Con fines de cristalización se

cubre el residuo seco con una capa de 50 cc de éter diisopropílico con

una temperatura de 30-35° y se deja cristalizar. Después de

cristalizar de acetona/pentano, se obtiene la 4,6-O-etilideno-

2,3-di-O-acetil-β-D-glucopiranososa pura con un P.F. de 109-111°.

25 $[\alpha]_D^{21} = -35,9^\circ$ (c = 1,006 en cloroformo).



EJEMPLO 2: 4'-Demetil-epipodofilotoxina- β -D-etilideno-glucósido.

a) 4'-Benciloxycarbonil-4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-etilideno-glucósido.

8,0 g de benciloxycarbonil-4'-demetil-epipodofilotoxina
5 se disuelven en 25 cc de dicloroetano mientras se calienta ligeramente,
la solución se enfría a 20°, se añaden 7,80 g de 4,6-O-etilideno-
2,3-di-O-formil- β -D-glucopiranosas, y se agita la mezcla hasta que se
disuelve el componente de azúcar. Seguidamente se enfría la mezcla a
-15° en ausencia de humedad, y se añaden por gotas 5,5 cc de eterato
10 de trifluoruro de boro mientras se agita en el transcurso de dos
minutos. Se sigue agitando a una temperatura de -15° a -18° durante
45 minutos, luego se añade por gotas una mezcla de 5,5 cc de piridina
absoluta y 100 cc de dicloroetano, y se lava la mezcla 4 veces con
50 cc de agua cada vez. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico
15 y se concentra mediante evaporación en un vacío. El residuo se cubre
con una capa de 200 cc de metanol caliente, se añade 1 g de acetato de
cinc anhidro, y se calienta la mezcla al reflujo durante 3 horas, con
lo cual se forma un precipitado cristalino. La solución de la reacción
se concentra luego mediante evaporación en un vacío junto con la fase
20 sólida, el residuo se seca durante corto tiempo en un alto vacío a 60°
y se recoge en 100 cc de cloroformo, 30 cc de agua y 1 cc de ácido
acético glacial. Después de separar la fase acuosa, la fase orgánica
se lava 2 veces con 50 cc de agua cada vez, y después de secar sobre
sulfato sódico se concentra mediante evaporación en un vacío. El re-
25 siduo se seca en un alto vacío a 60° y se cubre con una capa de 60 cc



de etanol caliente. La porción precipitada de difícil solubilidad se separa por filtración, el filtrado se concentra mediante evaporación en un vacío, y el residuo se cristaliza de acetato etílico con la adición de pentano. El producto cristalino se disuelve en 50 cc de cloroformo, se filtra sobre 5 g de gel de sílice, el adsorbente se lava nuevamente con 50 cc de cloroformo, y los filtrados combinados se concentran mediante evaporación en un vacío. Después de cristalizar el residuo 2 veces de acetato de isopropilo, se obtiene el 4'-benciloxicarbonil-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-etilideno-glucósido puro con un P.F. de 156-157°. $[\alpha]_D^{21} = -84,6^\circ$ (c = 1,040 en cloroformo).

b) 4'-Demetil-epipodofilotoxina-β-D-etilideno-glucósido.

5,0 g de 4'-benciloxicarbonil-4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-etilideno-glucósido se disuelven en 100 cc de acetona/etanol (1:1) y después de la adición de 0,5 g de paladio/carbón vegetal (5 % de paladio) se hidrogena a 20° y a presión atmosférica. Una vez finalizada la hidrogenólisis el catalizador se separa por filtración, se lava nuevamente con acetona/etanol (1:1) y el filtrado se concentra mediante evaporación en un vacío. Después de cristalizar 2 veces de acetona/acetato etílico, el residuo proporciona 4'-demetil-epipodofilotoxina-β-D-etilideno-glucósido puro, el que exhibe las mismas constantes físicas como el compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1 b).

La 4,6-O-etilideno-2,3-di-O-formil-β-D-glucopiranososa usada como material inicial se produce como sigue:



a) 4,6-0-etilideno-1-0-benciloxicarbonil-
2,3-di-0-formil-β-D-glucopiranosu.

25,5 g de 4,6-0-etilideno-1-0-benciloxicarbonil-β-D-glucopiranosu se suspenden en 200 cc de cloruro metilénico absoluto.

5 La suspensión se enfría a -20°, y después de la adición de 86 cc de anhídrido acético del ácido fórmico (producción véase más abajo), se agita a -20° durante 10 minutos. A continuación se añade por gotas una solución de 60 cc de piridina absoluta en 100 cc de cloruro metilénico absoluto a una temperatura interna de -20° en el transcurso de

10 45 minutos mientras se agita y en ausencia de humedad. 5 minutos después de haber finalizado la adición de piridina, se diluye la mezcla con 200 cc de cloruro metilénico, se lava 4 veces con 250 cc de agua cada vez, y la fase orgánica se concentra mediante evaporación después de secar sobre sulfato sódico. El residuo aceitoso resultante

15 se evapora 4 veces en un vacío con 100 cc de benceno cada vez, y a continuación se seca en un vacío a 60°. Después de cristalizar de 70 cc de acetona con la adición de 30 cc de pentano, se obtiene un producto cristalino, ligeramente coloreado, el que se disuelve en 100 cc de acetona y se trata con 1 g de carbón vegetal activo. Después

20 de separar el carbón vegetal mediante filtración se concentra la solución en un vacío hasta un volumen de aprox. 60 cc, y después de la adición de 50 cc de éter seco se deja cristalizar. La 4,6-0-etilideno-1-0-benciloxicarbonil-2,3-di-0-formil-β-D-glucopiranosu, analíticamente pura, tiene un P.F. de 125-126°.

25 $[\alpha]_D^{21} = -38,2^\circ$ (c = 1,022 en cloroformo).



Anhidrido acético del ácido fórmico.

38 cc de ácido fórmico anhidro se añaden por gotas con
agitación a 48 cc de anhidrido acético en el transcurso de 20 a 30
minutos, en ausencia de humedad y mientras se enfría con hielo, de tal
5 modo que la temperatura interna no exceda los 25°. A continuación se
deja reposar la mezcla a 20° durante 4 horas. El anhidrido resultante
se usa para la formilación.

b) 4,6-O-etilideno-2,3-di-O-formil-β-D-glucopiranososa.

La 4,6-O-etilideno-2,3-di-O-formil-β-D-glucopiranososa
10 bruta se obtiene en forma análoga a la descrita en la página 13
a partir de 24,0 g de 4,6-O-etilideno-1-O-benciloxicarbonil-2,3-di-
O-formil-β-D-glucopiranososa con la misma cantidad de catalizador de
paladio y después de la hidrogenación. Después de cristalizar de
acetona seca/éter/pentano y luego 2 veces de acetona seca/éter,
15 el compuesto del título se obtiene en forma de cristales analítica-
mente puros con un P.F. doble de 109-114°/135-137°.

$$[\alpha]_D^{21} = -37,9^\circ \quad (c = 1,052 \text{ en cloroformo}).$$

Los compuestos siguientes de fórmula general I pueden
producirse en forma análoga a la descrita en los Ejemplos

20 1 y 2:

4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-propilideno-glucósido
como preparación cristalina incolora con un P.F. de 178-182°,
 $[\alpha]_D^{20} = -107,2^\circ$ (c = 0,558 en cloroformo);

5 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-butilideno-glucósido,
P.F. 170-176°, $[\alpha]_D^{22} = -100,1^\circ$ (c = 0,754 en cloroformo);

4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-isobutilideno-glucósido,
P.F. 181-185°, $[\alpha]_D^{24} = -96,9^\circ$ (c = 0,722 en cloroformo);

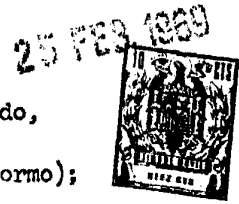
10 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-pivalilideno-glucósido,
P.F. doble de 162-165°/173-177°, $[\alpha]_D^{20} = -96,5^\circ$
(c = 0,775 en cloroformo);

4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-pentilideno-glucósido,
P.F. 234-251°, $[\alpha]_D^{22} = -101,9^\circ$ (c = 0,710 en cloroformo);

4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-(2-metilpentilideno)-glucósido,
P.F. 143-150°, $[\alpha]_D^{23} = -100,9^\circ$ (c = 1,004 en cloroformo);

15 4'-demetil-epipodofilotoxina- β -D-hexilideno-glucósido,
P.F. 219-238°, $[\alpha]_D^{23} = -158,3^\circ$ (c = 0,757 en piridina).

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



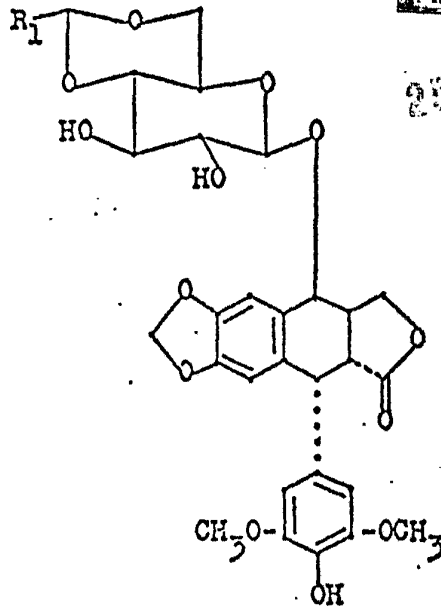


N O T A

28 FEB 1969

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 corresponde a unas solicitudes de patentes presentadas en Suiza con fechas 27 de febrero de 1.968 y 17 de enero de 1.969, bajo el número 2 845/68 y 618/69, accogiéndose por 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 Patente de Invención por 20 años en España sobre: " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS GLUCOSIDOS"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados glucosidos de fórmula I,

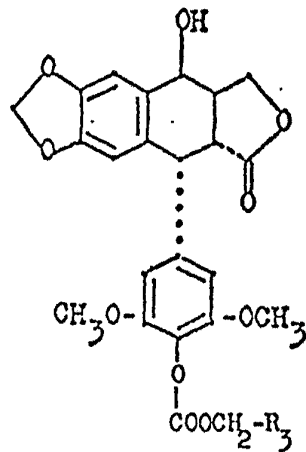


25 FEB 1969

I

en la que R_1 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono,

caracterizado porque se condensa un derivado de 4'-demetil-epipodofilotoxina de fórmula II,

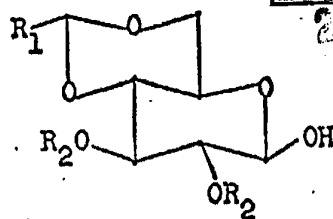


II

5 en la que R_2 es un radical fenilo sustituido o no sustituido, con una 4,6-O-alkilideno-glucopiranososa de fórmula III,

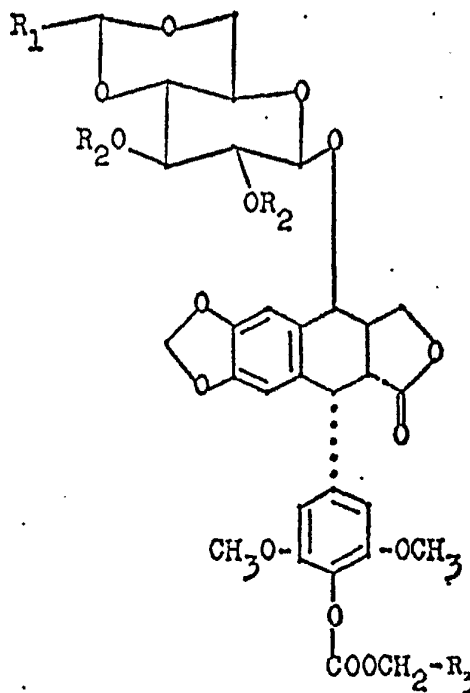


25 FEB. 1969



III

en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, y R_2 significa el radical formilo o acetilo, en presencia de trifluoruro de boro en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, y a continuación se disocian los radicales protectores de los compuestos resultantes de fórmula IV,

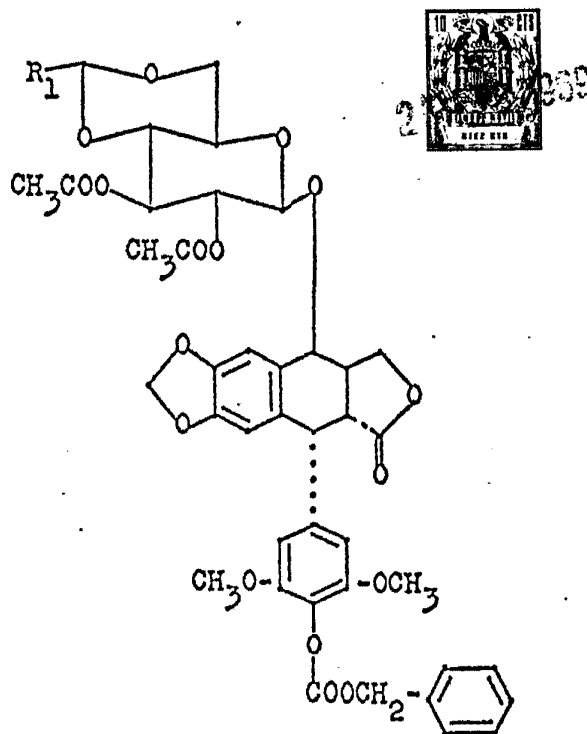


IV

en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados.

2. Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado porque la 4'-benciloxicarbonil-4'-demetil-epipodofilotoxina se condensa con un compuesto de fórmula III, en la que R_2 significa el radical acetilo, el compuesto resultante de fórmula IVa,

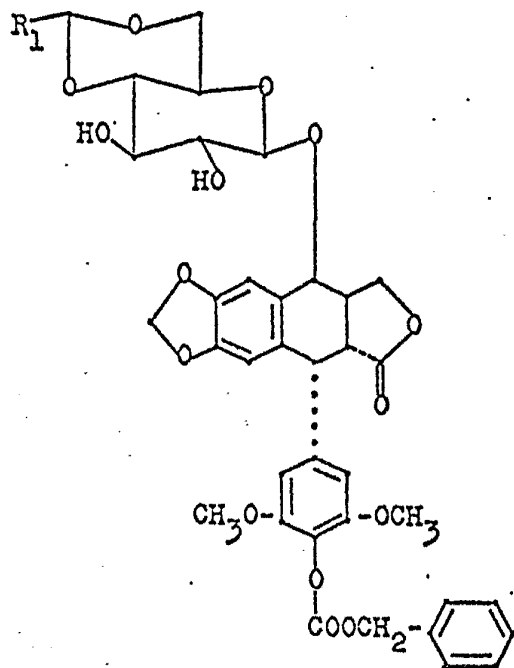
10



en la que R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1.,

se hace reaccionar con acetato de cinc/acetato de sodio en metanol/tetrahidrofurano, y la mezcla resultante de compuestos de fórmulas

5 I y IVb,



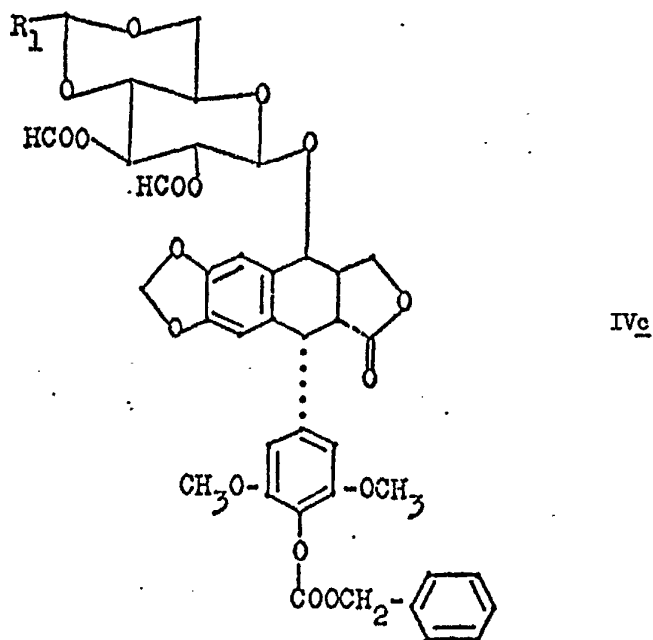


25 FEB. 1969

en la que R₁ tiene el significado indicado en la reivindicación 1.,

se somete directamente a la hidrogenólisis en presencia de un catalizador de paladio.

5 3. Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado porque la 4'-benciloxycarbonil-4'-demetil-epipodofilotoxina se condensa con un compuesto de fórmula III, en la que R₂ significa el radical formilo, el compuesto resultante de fórmula IVc,



en la que R₁ tiene el significado indicado en la reivindicación 1.,

10

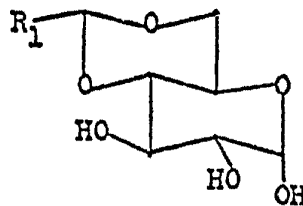
se trata con acetato de cinc en metanol, y el compuesto resultante de fórmula IVb, indicada en la reivindicación 2., se somete a la hidrogenólisis en presencia de un catalizador de paladio.



4. Procedimiento según la reivindicación 2. o 3.,
caracterizado porque la hidrogenólisis se efectúa a presión normal,
a una temperatura de 20° a 40°C en presencia de aprox. 0,5 % por peso
de un catalizador de paladio.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones
1. a 4., caracterizado porque la condensación de un compuesto de
fórmula II con un compuesto de fórmula III se efectúa a una
temperatura de aprox. -15° a aprox. -25°C.

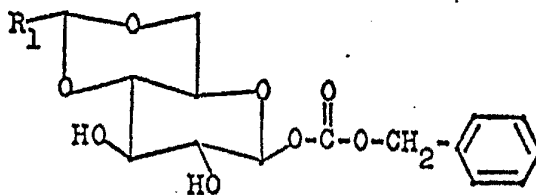
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones
1. a 5., caracterizado porque el compuesto de fórmula II se produce
tratando una 4,6-O-alkilideno-glucopiranososa de fórmula V,



V

en la que R₁ tiene el significado indicado en la
reivindicación 1.,

con solución de sosa cáustica, haciendo reaccionar la sal sódica re-
sultante con éster bencílico del ácido clorofórmico, en un disolvente
anhidro que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, haciendo
reaccionar el compuesto resultante de fórmula VI,

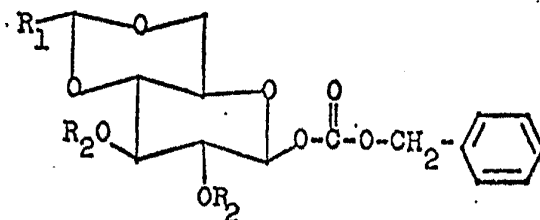


VI



en la que R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1.,

con un derivado reactivo del ácido acético o del ácido fórmico, y tratando el compuesto resultante de fórmula VII,



VII

5 en la que R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 1.,

con hidrógeno en presencia de metal de paladio, en un disolvente seco exento de hidroxilo.

7. Procedimiento según la reivindicación 6., caracterizado
10 porque el derivado reactivo del ácido acético es anhídrido acético.

8. Procedimiento según la reivindicación 6., caracterizado porque el derivado reactivo del ácido fórmico es anhídrido acético del ácido fórmico.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones
15 6. a 8., caracterizado porque el disolvente exento de hidroxilo es acetona.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6. a 9., caracterizado porque el metal de paladio se produce mediante reducción de cloruro de paladio y es recientemente producido.

25 FEB 1930



11ª.- Procedimiento para la obtención de derivados glucosidos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria..

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

Madrid,

SANDOZ, A.G.,

J. GÓMEZ ARLOS Y MOJEDA
w. r. Hernandez F. Hernandez Ruiz