

386032

80 N

386032

PATENTE DE INVENCION
Case 100-2852/II.
3700/RO/PV.

Memoria Descriptiva

sobre:

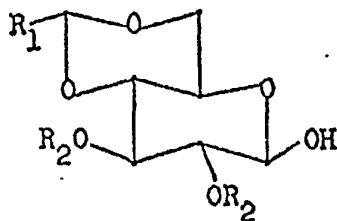
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 4,6-0-
ALQUILIDENO-GLUCOPIRANOSA.-

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C 07</u> <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

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

La presente invención se relaciona con un procedi-
miento para la producción de un compuesto de 4,6-0-al-
quilideno-glucopiranososa de fórmula III,

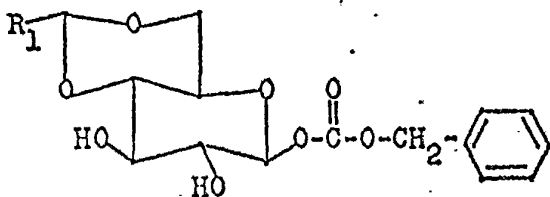
386032



III

en la que R_1 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, y R_2 significa el radical formilo o acetilo.

La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula III, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula VI,



VI

en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, con un derivado reactivo de un ácido seleccionado de ácidos fórmicos y acéticos, y se desbencila el compuesto resultante.

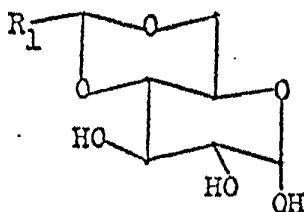
Derivados reactivos apropiados de ácidos fórmicos y acéticos, por ejemplo anhídrido acético o anhídrido acético del ácido fórmico. El procedimiento se efectúa preferentemente en presencia de piridina.



386032

La desbencilación puede efectuarse mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo en presencia de metal de paladio en un disolvente seco exento de hidroxilo, por ejemplo acetona.

El compuesto de fórmula VI puede producirse convirtiendo
5 un compuesto de fórmula V,

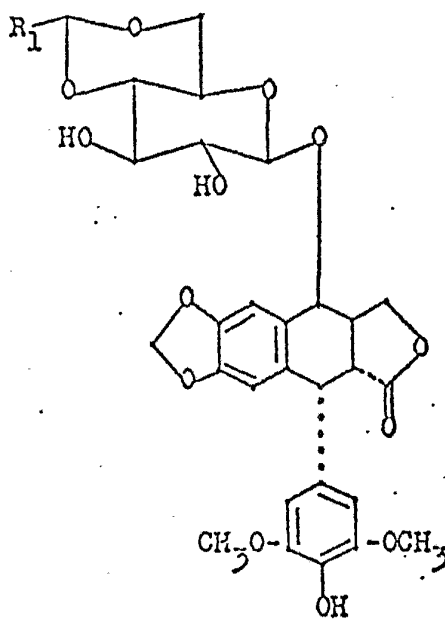


en la que R_1 tiene el significado arriba indicado,
en la sal sódica del mismo mediante tratamiento con una solución
de sosa cáustica, y haciendo reaccionar la sal sódica resultante
en un disolvente anhidro que sea inerte bajo las condiciones de la
10 reacción con éster bencílico del ácido clorofórmico.

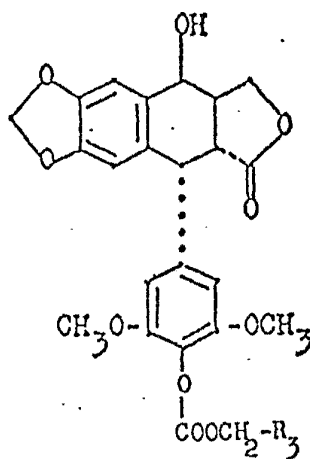
El compuesto de fórmula V se produce mediante tratamiento catalítico ácido de un aldehído alifático con glucosa.

Los compuestos de fórmula III son útiles como intermediarios en la producción de compuestos de fórmula I,

386032

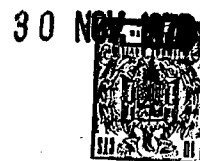


en la que R_1 tiene el significado arriba indicado,
condensando un compuesto de fórmula II,



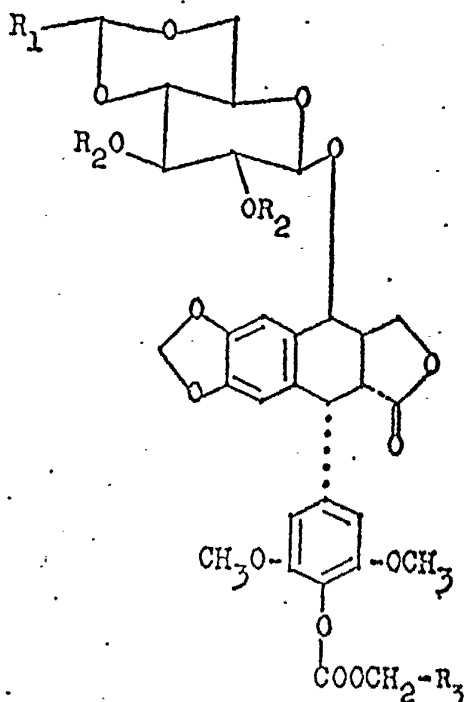
en la que R_3 es un radical fenilo sustituido o no sustituido,

386032



con un compuesto de fórmula III en presencia de trifluoruro de boro en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, y disociando a continuación los radicales protectores $-R_2$ y $-COOCH_2-R_3$ de los compuestos resultantes de fórmula IV,

5



IV

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

Los compuestos de fórmula I están indicados para el uso en la terapia en el tratamiento de procesos patológicos acompañados por la multiplicación de células, por ejemplo neoplasmas malignos.

10

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

386032



EJEMPLO 1: 4,6-O-Etilideno-2,3-di-O-acetil-β-D-glucopiranososa

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

41,6 g de 4,6-O-etilideno-D-glucopiranososa se añaden a 102 cc de una solución de sosa cáustica 2 normal enfriada a 0° y se
5 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
10 obtiene la sal sódica de 4,6-O-etilideno-D-glucopiranososa.

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

40 g de éster bencilico 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
15 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
20 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

386032



tante se suspende en 250 cc de acetona seca, se añaden 25,5 g de 4,6-O-etilideno-1-O-benciloxicarbonil-2,3-di-O-acetil-β-D-glucopiranos, 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 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-glucopiranos pura con un P.F. de 109-111°. $[\alpha]_D^{21} = -35,9^\circ$ (c = 1,006 en cloroformo).

EJEMPLO 2: 4,6-O-Etilideno-2,3-di-O-formil-β-D-glucopiranos

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

25,5 g de 4,6-O-etilideno-1-O-benciloxicarbonil-β-D-glucopiranos se suspenden en 200 cc de cloruro metilénico absoluto. 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 45 minutos mientras se agita y en ausencia de humedad. 5 minutos después de haber finalizado la adición de piridina, se diluye la

386032



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
se evapora 4 veces en un vacío con 100 cc de benceno cada vez, y a
5 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
de separar el carbón vegetal mediante filtración se concentra la
10 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-O-etilideno-1-O-benciloxicarbonil-2,3-di-O-formil-β-D-gluco-
piranosa, analíticamente pura, tiene un P.F. de 125-126°.
 $[\alpha]_D^{21} = -38,2^\circ$ (c = 1,022 en cloroformo).

15 Anhidrido acético del ácido fórmico.

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

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

La 4,6-O-etilideno-2,3-di-O-formil-β-D-glucopiranosas
bruta se obtiene en forma análoga a la descrita en la página 7



386032

a partir de 24,0 g de 4,6-O-etilideno-1-O-benciloxycarbonil-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,
5 el compuesto del título se obtiene en forma de cristales analítica-
mente puros con un P.F. doble de 109-114°/135-137°.

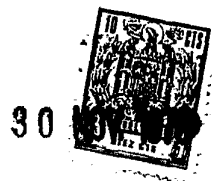
$$[\alpha]_D^{21} = -37,9^\circ \text{ (c = 1,052 en cloroformo).}$$

N O T A

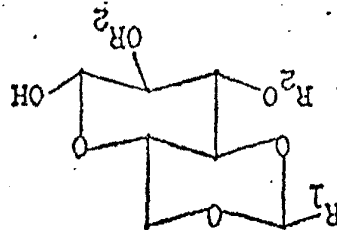
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
10. así como la manera de realizarlo en la práctica, debe ha-
cerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas
son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no
alteren su principio fundamental. También se hace constar que
el invento corresponde a las solicitudes de Patentes presen-
15. tadas en Suiza con fecha y número siguientes: 27 de febrero
de 1968, nº 2845/68 y 17 de enero de 1969, nº 618/69; aco-
giéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Con-
venios Internacionales en vigor. Siendo lo que constituye la
esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente
20. de Invención por 20 años en España sobre: Procedimiento para
la obtención de derivados de 4,6-O-alkilideno-glucopiranososa;
caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de
4,6-O-alkilideno-glucopiranososa, de fórmula III,

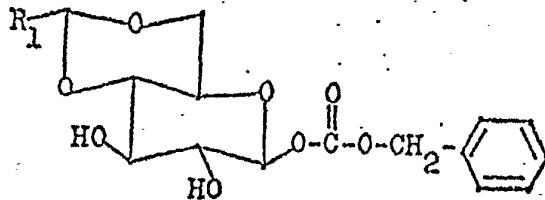
386032



III



en la que R_1 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, y R_2 significa el radical formilo o acetilo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula VI,



VI

5. en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, con un derivado reactivo de ácido seleccionado de ácidos acéticos y fórmicos, y se desbencila el compuesto resultante.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se desbencila el compuesto resultante mediante hidrogenación en presencia de metal de paladio, en un disolvente seco exento de hidroxilo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado reactivo del ácido es

386032

30



anhídrido acético.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado reactivo del ácido fórmico es anhídrido acético del ácido fórmico.

5. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el disolvente exento del hidroxilo es acetona.

10. 6.- Procedimiento para la obtención de derivados de 4,6-O-alkilideno-glucopiranosas; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

SANDOZ A.G.

30 NOV. 1970

J. GÓMEZ ACEBO Y MODER
Firmados F. Hernández Ruiz