MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

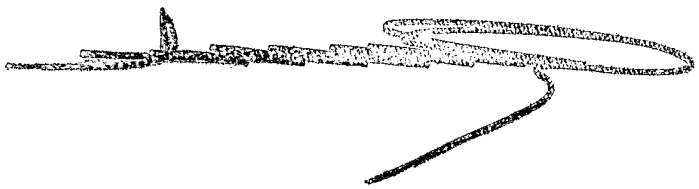
Nº 93 799

NOME: BEHRINGWERKE AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, com sede em D-3550 Marburg, Alemanha Ocidental.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ETOPÓSIDOS"

INVENTORES: Dr. Cenek Kolar, residente na Alemanha Ocidental.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.
Alemanha - 19 de Abril de 1990, sob o número de série P 39 13 326.5.



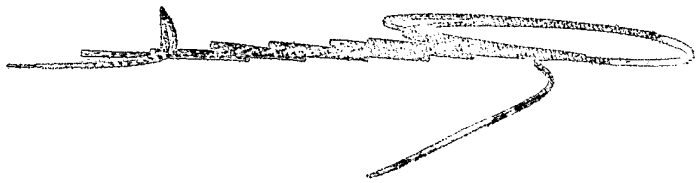
Descrição referente à patente de invenção de BEHRINGWERKE AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-3550 Marburg, Alemanha Ocidental, (inventor: Dr. Cenek Kolar, residente na Alemanha Ocidental, para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ETOPÓSIDOS"

D E S C R I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a um processo para preparação de 4-O-(4,6-O-alquilideno-beta-D-glucopiranosil)-4'-O-dimetil-4-epi-podofilotoxinas, que são designadas etopósidos, em especial o etopósido (VP-16), que graças à sua actividade citostática são adequados para o tratamento de doenças cancerosas. A presente invenção refere-se em especial a um processo para preparação de 4,6-O-alquilideno-2,3-di-O-acil-beta-D-glucopiranoses, que como dadores de glicosilo são utilizados para a síntese de 4-O-beta-D-glucopiranosil-epi-podofilotoxinas, bem como a um processo para desacilação dos glicosídeos intermediários.

O etopósido (VP-16) e o seu parente estrutural tenipósido (VM-26) são conhecidos como medicamentos. São especialmente importantes para o tratamento do cancro do pulmão de pequenas células e do cancro do testículo.

A preparação, modo de acção bem como aplicação clínica dos etopósidos foram descritas por T.W. Doyle in "Etoposide (VP-16-current status and new developments" (editor: B.F. Issell, F.M. Muggia e S.K. Carter; academic Press, 1984, páginas 15-32).



Os etopósidos são normalmente preparados a partir de uma componente de glucopiranose funcionalizade e de um derivado da epi-podofilotoxina protegido na posição 4'-O.

A síntese de etopósidos a partir dos dadores de glicosilo 2,3-di-O-acetil-4,6-O-etilideno-D-glucose ou 2,3-di-O-halogenoacetil-4,6-O-etilideno-D-glucose foi descrita na Patente suiça Nº 514 578 (GB 823,068) ou na EP 0 111 058. O processo ali descrito para preparação destes dadores, que são obtidos a partir dos compostos de partida 1-O-benziloxicarbonil-beta-glucose, é dispendioso e prejudicial para a saúde devido à utilização de cloroformiato de benzilo como reagente. Para além disso, estes compostos da partida presentes na forma beta tem de ser isolados de misturas alfa e beta, pois apenas a forma beta, fornece os dadores de beta-hidroxi-glucopiranose necessários para a síntese dos glicosídeos.

Na EP 0 226 202 A2 é descrito um processo para preparação de etopósidos utilizando dadores de 1-O-trialquilestano-glucose.

Devido à instabilidade química das agliconas da podofilotoxina, o desbloqueamento convencional dos compostos intermediários dos etopósidos faz-se através da formação de compostos secundários. A desacetilação, conforme descrita nas patentes acima referidas, é feita através de metanólise catalizada por sais de zinco (II). Como compostos secundários formam-se aqui o metilato do ácido hidroxílico, formado por cisão do anel lactónico, bem como um composto picro, que constituem até cerca de 30% dos produtos da reacção.

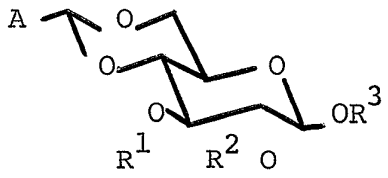
Devido às desvantagens atrás apontadas verificou-se a necessidade de um processo de preparação simples e económico para obtenção dos etopósidos.

Surpreendentemente, descobriu-se que a hidrogenólise do benzil-2,3-di-O-acil-4,6-O-etilideno-beta-D-glucopiranósido fornece o dador de glicosilo mantendo a configuração beta. Uma vez que nesta reacção não surge a forma alfa-hidróxi da unidade glicosídica, a posterior glicosilação dos derivados da epi-podofilotoxina donduz de forma selectiva aos desejados beta-glicosídeos. Verificou-se, para além disso, que a desacilação dos

compostos intermediários dos etopósidos por meio de uma resina alcalina de permuta iónica, decorre sem a formação dos compostos secundários acima descritos.

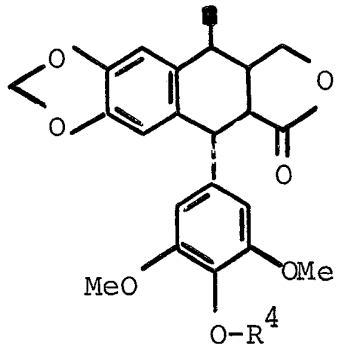
A presenta invenção tem como objectivo desenvolver um processo que forneça o componente de glicosilação 4,6--0-alquilideno-2,3-di-0-acil-beta-D-glucopiranose com um rendimento melhorado e na sua forma beta-hidróxi pura, e que constitua uma simplificação relativamente aos processos jáconhecidos, cuja aplicação na glicosilação de derivados da epi-podofilotoxina, bem como o desenvolvimento de uma melhorada química dos grupos de protecção em 4-0-glucosil-epi-podofilotoxinas aciladas, permita a preparação de etopósidos sem a formação de compostos secundários.

Tal objectivo é solucionado através do processo para preparação de derivados da beta-glucopiranose com a fórmula geral I



I

na qual R^1 e R^2 representam H ou um grupo de protecção acilo, e R^3 representa H, um grupo benzilo ou um radical da fórmula geral II



II

na qual R^4 representa H ou um grupo de protecção benzilosi-carbonilo ou cloro-acetilo, e A representa um grupo alquilo com C1-C4, caracterizado por se eliminar por via hidrogenolítica na presença de um catalisador de hidrogenação e de um solvente orgânico, o grupo benzilo de um benzil-glucopiranósido da fórmula geral I" na qual

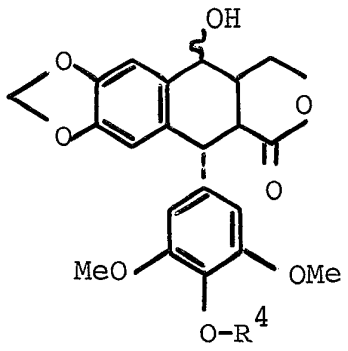
R^1 e R^2 representam um grupo de protecção acilo,

R^3 representa um grupo de protecção benzilo, e

A representa um grupo alquilo com C1-C4,

obtendo-se assim um derivado da glucopiranose da fórmula geral I na sua forma beta-hidróxi, em que R^1, R^2 e A mantêm as definições anteriores e R^3 representa um átomo de hidrogénio,

e se fazer reagir em seguida este componente de glicosação, com um derivado da epi-podofilotoxina da fórmula geral III

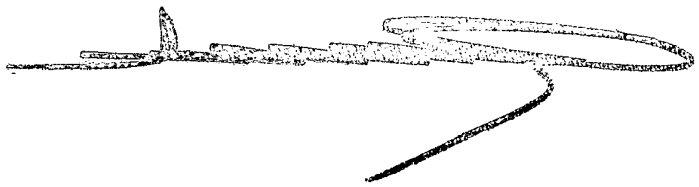


III

na qual R^4 representa um grupo de protecção benzil-oxicarbonilo ou acetilo, na presença de um promotor tal como BF_3xéter ou de um trifluormetano-sulfonato de trialquil-sililo em que os grupos alquilo têm C1-C4, e de um solvente orgânico, eventualmente na presença de um agente secante, a -30° até $0^{\circ}C$, obtendo-se assim um beta-glicósido da fórmula geral I, na qual R^1, R^2, R^4 e A mantêm as definições anteriores, e R^3 representa um radical da fórmula geral II, e se eliminarem no composto assim obtido o grupo de protecção benzil-oxicarbonilo por via hidrogenolítica, e o grupo de protecção acilo por meio de resina de permuta iónica alcalina, na presença de um solvente polar, obtendo-se assim um composto da fórmula geral I, na qual

R^1 e R^2 representam um átomo de hidrogénio,

R^3 representa um radical da fórmula geral II, na qual R^4 repre-



senta hidrogénio, e A representa um grupo alquilo com C1-C4.

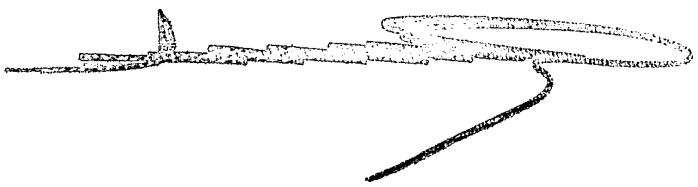
De acordo com a presente invenção são preparados de preferência compostos da fórmula geral I, na qual R^1 e R^2 representam H, ou os grupos de protecção acetilo ou cloro-acetilo, R^3 representa H, benzilo ou um radical da fórmula geral III com R^4 = H ou um grupo de protecção benzil-oxicarbonilo ou cloro-acetilo, e A representa metilo.

Em pormenor procede-se da seguinte forma:

O composto de partida benzil-2,3-di-0-acil-4,6-0-alquilideno-beta-D-glucopiranósido pode ser preparado pelos processos usuais na química dos hidratos de carbono. Partindo do fluoreto de 2,3,4,6-tetra-0-acetil-alfa-D-glucopiranosilo, facilmente disponível do ponto de vista técnico, e de álcool benzílico, prepara-se a forma selectiva do beta-benzil-glucósido na presença de um ácido de Lewis tal como BF_3xéter. O composto é desacetilado com metilato de sódio e em seguida transformado com um aldeído com C1-C4 e sob catálise ácido, num composto 4,6-0-alquilideno, que por fim é transformado nos átomos 0-2 e 0-3 por meio de um anidrido de ácido ou halogeneto de acilo e na presença de uma base, tal como piridina ou trietil-amina, a -40°-0°C, num benzil-2,3-di-0-acil-4,6-0-alquilideno-beta-D-glucopiranósido.

A preparação do componente glucopiranose para glicosilação, presente na sua forma beta-hidróxi, pode ser feita da seguinte forma: o benzil-2,3-di-0-acil-4,6-0-alquilideno-beta-D-glucopiranósido é hidrogenado na presença de paládio/carvão ou paládio/sulfato de bário e de um solvente, tal como metanol, etanol, acetona ou acetato de etilo, ou suas misturas, de preferência sob misturas de etanol/acetona, e de preferência sob pressão normal, obtendo-se assim de forma quantitativa o componente glicopiranose na sua forma beta-hidróxi.

A transformação dos dadores beta-hidróxi com o derivado da 4'-0-demetil-4-epi-podofilotoxina protegido na posição 4'-0, da fórmula geral III, é realizada por meio de um promotor tal como BF_3xéter ou de um trifluormetanosulfonato de tri-alquil-sililo tendo os radicais alquilo C1-C4, num solvente or-



gânico anidro, tal como dicloro-metano, acetato de etilo, éter, acetona ou acetonitrilo, eventualmente na presença de um agente secante tal como um filtro molecular, a -30° até 0°C. A utilização do promotor trifluormetanosulfonato de trimetil-sililo é especialmente vantajosa.

A eliminação do grupo de protecção benzil-óxi-carbonilo faz-se da forma usual, por via hidrogenolítica na presença de paládio/carvão ou paládio/sulfato de bário. A eliminação dos grupos de protecção acilo no componente hidrato de carbono e eventualmente na aglícona dos derivados de etopósido da fórmula geral I faz-se com uma resina de permuta iónica alcalina, de preferência Dowex 1x8, num solvente orgânico tal como metanol, etanol, propanol, acetato de etilo, diclorometano, clorofórmio ou suas misturas. Dá-se especial preferência à desacilação de derivados de cloro-acetilo da fórmula geral I por meio da resina de permuta iónica Dowex 1x8, que com metanol/clorofórmio como solvente, fornece de forma quantitativa os etopósidos sem formação de compostos secundários.

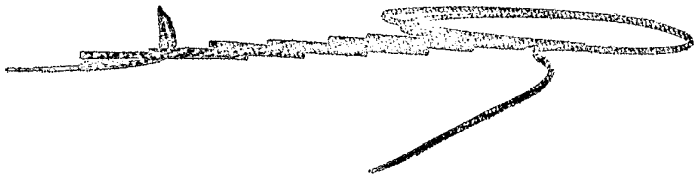
Os grupos de protecção acilo são sobretudo os grupos de protecção acetilo, ou mono-, di ou trihalogeno-acetilo, com flúor, cloro ou bromo como halogénio, de preferência o grupo de protecção cloro-acetilo.

Os exemplos seguintes destinam-se a melhor ilustrar a presenta invenção, sem no entanto a limitarem aos compostos referidos.

EXEMPLO 1

Processo para preparação de benzil-beta-D-glucósido
Benzil-beta-D-glucopiranósido (Composto 1)

Dissolver 5 g (14.2 mmol) de fluoreto de 2,3,4,6-tetra-O-acetil--alfa-D-glucopiranosilo em 50 ml de acetonitrilo anidro e juntar 2.2 ml (1.5 equivalentes) de álcool benzílico. À mistura arrefecida a 0°C adicionar gota a gota, agitando sempre, 2.1 ml de BF_3 x éter. Passadas 2 horas e meia (CCF: hexano/acetato de etilo) juntar à mistura de reacção 2,5 ml de trietil-amina e evaporar no vácuo. Lavar o resíduo dissolvido em clorofórmio com tampão



de fosfato, pH 7.5, e depois com solução saturada de NaCl, secar sobre sulfato de sódio e evaporar no vácuo. Dissolver o produto (6.3 g) em 50 ml de metanol anidro, e acertar o pH da solução a 11 com metilato de sódio. Passadas 4 horas neutralizar com Dowex 1x8 e evaporar no vácuo. O composto resultante, que é idêntico ao composto descrito na bibliografia (1H-RMN, índice de rotação), é utilizado no passo seguinte sem qualquer purificação anterior.

EXEMPLO 2

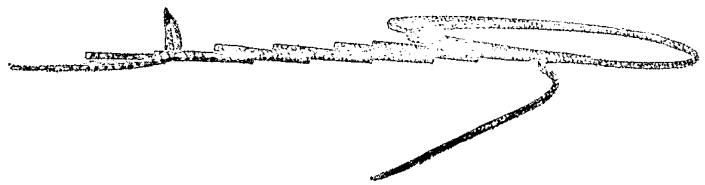
Processo para preparação de 2,3-di---acil-4,6-etilideno-glucósidos

Benzil 4,6-0-etilideno-beta-D-glucopiranósido (CXomposto 2)

Suspender 58.8 g (157.0 mmol) do composto 1 em 600 ml de dioxano. Depois de juntar 17.7 ml de acetaldeído arrefecer a mistura de reacção a 10°C, e adicionar gota a gota, sob agitação constante, 2 ml de H_2SO_4 concentrado. Passadas uma hora e meia, juntar mais 9 ml de acetaldeído e 0,5 ml de H_2SO_4 concentrado. A solução castanha avermelhada resultante é acertada a pH 7 com solução metanólica de metilato de sódio; evaporar no vácuo e destilar depois com tolueno.
Retomar o resíduo com acetato de etilo e lavar com água com gelo. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio e evaporar. O composto dissolvido em clorofórmio/metanol 7:1 é filtrado sobre 150 g de silicagel, e depois de evaporar o solvente cristalizar o resíduo com éter.
Rendimento: 52.2 g (81%); $(alfa)_D^{23} = -79.1^o$ (c=1 em clorofórmio)
Ponto de fusão: 150°C.

Benzil 2,3-di-0-acetil-4,6-0-etilideno-beta-D-glucopiranósido (Composto 3)

Dissolver 3.51 g (11.8 mmol) do composto 2 em 30 ml de dicloro--metano e 30 ml de piridina, e a 0°C juntar 5,3 ml de anidrido acético. Depois de agitar durante 12 horas, tratar a mistura de reacção da forma usual na química dos hidratos de carbono,
Rendimento: 5,28 g (100%), $(alfa)_D^{23} = _87^o$ (c=1 em clorofórmio)
Ponto de fusão: 155°C.



Benzil 2.3-di-0-cloroacetil-4,6-0-etilideno-beta-D-glucopiranose (Composto 4)

Dissolver 25 g (54.3 mmol) de composto 2) em dicloro metano anidro e adicionar 56 ml de trietil-amina. À mistura de reacção arrefecida a -20°C juntar pouco a pouco 20 ml de cloreto de cloro-acetilo, dissolvidos em 250 ml de diclorometano. Passadas 4 horas juntar à mistura de reacção ainda 11 ml de trietil-amina e 3.5 ml de cloreto de cloro-acetilo. Ao fim de mais 4 horas filtrar a mistura, e lavar a fase orgânica com tampão de fosfato, pH 7, gelado. Secar a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evaporar no vácuo. O resíduo dissolvido em clorofórmio/acetato de etilo é filtrado sobre 100 g de silicagel. O produto obtido após evaporar cristaliza com clorofórmio e éter de petróleo.

Rendimento: 31.0 g (82%), $(alfa)_D^{23} = -54.9^{o}$ (c=1 em dicloro-metano)

EXEMPLO 3

Processo para preparação de componentes de glicosação beta-hidroxílicas

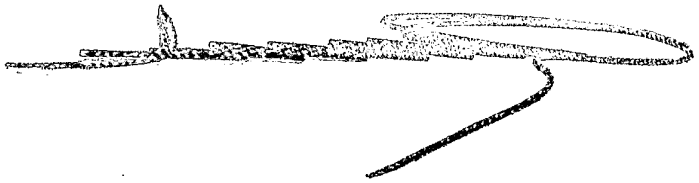
2,3-Di-0-acetil-4,6-0-etilideno-beta-D-glucopiranose (Composto 5)

Dissolver 1 g (2.6 mmol) do composto 3) em 40 ml de acetato de etilo e juntar 1 g de paládio/carvão. Hidrogenar a mistura de reacção durante 1 hora à temperatura ambiente e sob pressão normal. Depois de filtrar o catalizador, evaporar a solução no vácuo a 35°C, e depois destilar o resíduo com tolueno. O composto assim obtido é utilizado no passo seguinte sem qualquer purificação prévia.

Rendimento: 0.76 g (99%), $(alfa)_D^{23} = -16.4^{o}$ (c=1 em acetato de etilo)

2,3-Di-0-cloroacetilo-4,6-0-etilideno-beta-D-glucopiranose (Composto 6)

Dissolver 25 g (55.6 mmol) do composto 4 em 600 ml de acetona e 60 ml de etanol. Depois de juntar 15 g de paládio/carvão hidrogenar a mistura durante uma hora e meia. Em seguida filtrar o



catalizador, e evaporar a fase orgânica a 35°C. Destilar o resíduo com tolueno e utilizar no passo seguinte sem qualquer purificação prévia.

Rendimento: 19.8 g (98%), $(alfa)_D^{23} = -19.8^{o}$ (c=1 em acetona).

EXEMPLO 4

Glicosação de derivados da podofilotoxina

4'-0-benziloxicarbonilo-4-0-(2,3-di-cloroacetilo-4,6-0-etilideno-beta-D-glucopiranosil)-4'-0-demetil-4-epipodofilotoxina (Composto 7)

Processo A

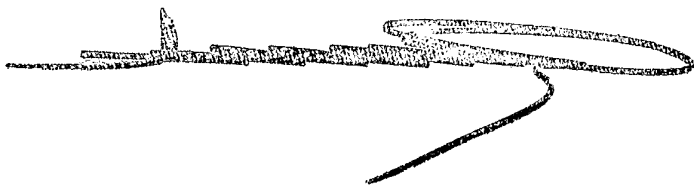
Suspender 15.2 g (42.3 mmol) de composto 6, 22.6 g (42.3 mmol) de 4'-0-benziloxicarbonil-4'-0-demetil-4-epi-podofilotoxina e 20 g de filtro molecular 4 A em 1000 ml de dicloro-metano, e juntar a -20°C 45.5 ml de BF_3xéter, sob vidro de protecção. Agitar a mistura de reacção durante 17 horas a -20°C, em seguida juntar 46 ml de trietil-amina e filtrar. Evaporar o filtrado no vácuo, e destilar o resíduo com tolueno. O composto bruto resultante é dissolvido em clorofórmio e lavado com tampão de fosfato, pH 7.5. Secar a fase orgânica sobre sulfato de sódio e evaporar no vácuo. Dissolver o resíduo numa mistura de solvente de dicloro-metano/éter de petróleo/acetona 8:2:1 e filtrar sobre 100 g de silica-gel. Depois de evaporar o solvente cristalizar o composto com clorofórmio/éter de petróleo.

Rendimento: 31.8 g (56%), $(alfa)_D^{23} = -37.9^{o}$ (c=1 em clorofórmio).

Processo B:

Suspender 15.2 g (42.3 mmol) de composto 6, 22.0 g (42.3 mmol) de 4'-0-benziloxicarbonilo-4'-0-demetil-4-epi-podofilotoxina e 20 g de filtro molecular 4 Å em 550 ml de dicloro-metano/acetona (10:1) e juntar a -30°C 9.4 g de trifluormetano-sulfonato de trimetil-sililo*. Agitar a mistura de reacção durante 6 h a -25°C, em seguida juntar 50 ml de trietil-amina e filtrar. Tratar como acima descrito para o processo A.

Rendimento: 34 g (92%).



* sob vidro de protecção.

4'-0-benziloxicarbonilo-4-0-(2,3-di-0-acetil-4,6-0-etilideno-beta-D-glucopiranosil)-4'-0-demetil-4-epi-podofilotoxina (Composto 8)

Suspender 1.22 g (4.23 mmol) de composto 5, 2.20 g (4.23 mmol) de 4'-0-benziloxicarbonilo-4'-0-demetil-4-epi-podofilotoxina e 2.5 g de filtro molecular 4 Å em 60 ml de dicloro-metano/acetona 10:1, e juntar a -30°C 0.94 g de trifluormetano-sulfonato de trimetil-sililo sob vidro de protecção. Depois de agitar durante 8 horas a -25°C juntar 5 ml de trietil-amina e tratar conforme descrito para o composto 7.

Rendimento: 2.8 g (82%).

4'-0-cloroacetil-4-0-(2,3-di-0-cloroacetil-4,6-0-etilideno-beta-D-glucopiranosil)-4'-0-demetil-4-epi-podofilotoxina (Composto 9)

Misturar 11 g (30.6 mmol) de composto 6, 14.6 g (30.6 mmol) de 4'-0-cloroacetil-4'-0-demetil-4-epi-podofilotoxina e 20 g de filtro molecular em 330 ml de dicloro-metano/acetona 10:1, e juntar a -30°C 6.8 g trifluormetano-sulfonato de trimetil-sililo. Passadas 7 horas, tratar a mistura de reacção conforme descrito para o composto 7.

Rendimento: 21.3 g (86%).

EXEMPLO 5

Desacilação de compostos prévios de etopósidos

4'-0-benziloxicarbonilo-4'-0-demetil-4-epi-4-0-(4,6-0-etilideno-beta-D-glucopiranosil)-podofilotoxina (Composto 10)

Dissolver 27.5 g (31 mmol) de composto 7 em 780 ml de dicloro-metano e 1225 ml de metanol. Depois de adicionar 50 g de resina de permuta iónica DOWEX 1x8 agitar a mistura de reacção durante 1 hora à temperatura ambiente. Filtrar a suspensão, e lavar a resina com metanol. Depois de evaporar os filtrados dissolver o resíduo em clorofórmio e lavar a solução com tampão de fosfato pH 7.5, e em seguida com água. Secar a fase orgânica sobre sulfato de sódio e evaporar no vácuo. Cristalizar o resíduo com é-



ter/éter e petróleo.

Rendimento: 21.5 g (96%).

4'-O-demetil-4-epi-4-O-(4,6-O-etilideno-beta-D-glucopiranosilo)-podofilotoxina (Composto 11)

Dissolver 20 g (24.6 mmol) de composto 9 rm 500 ml de dicloro-metano e 900 ml de metanol, e juntar 50 g de Dowex 1x8. Agitar a mistura de reacção durante 2 horas à temperatura ambiente e depois filtrar, lavando a resina depois com metanol. Evaporar os filtrados reunidos no vácuo. Retomar o resíduo em dicloro-metano e lavar com tampão de fosfato pH 7.5 e com água. Secar a fase orgânica sobre sulfato de sódio e evaporar no vácuo. Cristalizar o composto com dicloro-metano e haxano.

Rendimento: 13.6 g (94%).

EXEMPLO 6

Cisão hidrogenolítica do grupo benziloxicarbonilo

4'-O-demetil-4-epi-4-O-(4,6-O-etilideno-beta-D-glucopiranosilo)-podofilotoxina (Composto 11)

Dissolver 9.7 g (13.4 mmol) de composto 10 em 260 ml de metanol e hidrogenar com 5 g de paládio/carvão. Passados 40 minutos filtrar o catalizador e evaporar a solução no vácuo. Dissolver o resíduo em dicloro-metano e lavar com tampão de fosfato pH 7.5 e com água. Secar a fase orgânica sobre sulfato de sódio e evaporar no vácuo. Cristalizar o composto com dicloro-metano e hexano.

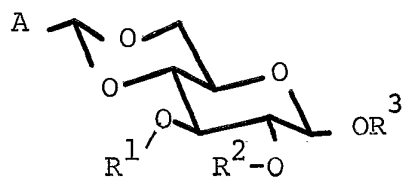
Rendimento: 7.25 g (92%).

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

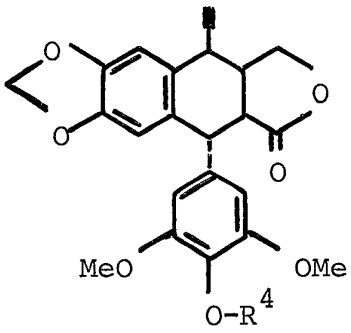
Processo para preparação de um derivado da be-

ta-glucopiranose da fórmula geral I



I

na qual R^1 e R^2 representam H ou um grupo de protecção de acilo, e R^3 representa H, um grupo benzilo ou um radical da fórmula geral II



II

na qual R^4 representa H ou um grupo de protecção de benziloxi--carbonilo ou de cloro-acetilo, e A representa um grupo alquilo com C1-C4,

caracterizado por

se eliminar por via hidrogenolítica na presença de um catalizador de hidrogenação e de um solvente orgânico, o grupo benzilo de um benzil-glucopiranósido da fórmula geral I, na qual

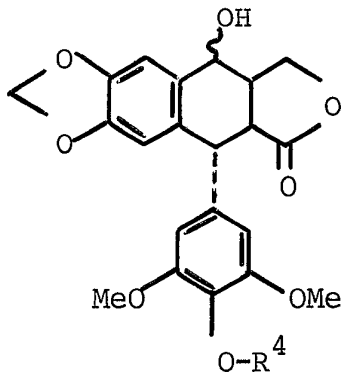
R^1 e R^2 representam um grupo de protecção de acilo,

R^3 representa um grupo de protecção de benzilo, e

A representa um grupo alquilo com C1-C4,

obtendo-se assim um derivado da glucopiranose da fórmula geral I na sua forma beta-hidróxi, em que R^1, R^2 e A mantêm as definições anteriores e R^3 representa um átomo de hidrogénio,

e se fazer reagir em seguida este componente de glicosação, com um derivado da epi-podofilotoxina da fórmula geral III



III

na qual R^4 representa um grupo de protecção de benziloxi-carbonilo ou de cloroacetilo, na presença de um promotor tal como BF_3 xéter ou de um trifluormetano-sulfonato de trialquil-sililo em que os grupos de alquilo têm C1-C4, e de um solvente orgânico, eventualmente na presença de um agente secante, a -30^{o} até $0^{o}C$, obtendo-se assim um beta-glicósido a fórmula geral I, na qual R^1, R^2, R^4 e A mantêm as definições anteriores, e R^3 representa um radical da fórmula geral II,

e se eliminarem no composto assim obtido o grupo de protecção de benziloxi-carbonilo por via hidrogenolítica, e o grupo de protecção de acilo por meio de resina de permuta iónica alcalina na presença de um solvente polar, obtendo-se assim um composto da fórmula geral I, na qual

R^1 e R^2 representam hidrogénio,

R^3 representa um radical da fórmula geral II na qual R^4 representa hidrogénio, e A representa um grupo alquilo com C1-C4.

- 2^a -

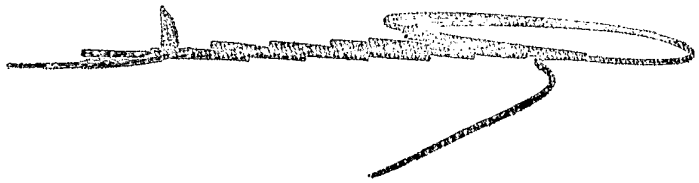
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto da fórmula geral I, na qual R^1 e R^2 representam H ou o grupo de protecção de acetilo u de cloro-acetilo,

R^3 representa H, ou um grupo benzilo ou um radical da fórmula geral II, na qual R^4 representa H ou um grupo de protecção de benziloxi-carbonilo ou de cloro-acetilo e

A representa metilo.

- 3^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, para



preparação de um derivado da beta-hidróxi-glucopiranose da fórmula geral I, na qual
R^1 e R^2 representam um grupo de protecção de acilo,
R^3 representa um átomo de hidrogénio e
A representa um grupo alquilo com C1-C4,

caracterizado por se hidrogenar um beta-benzilglucósido da fórmula geral I, na qual R^1 e R^2 representam um grupo de protecção de acilo,
R^3 representam um grupo benzilo e
A representa um grupo alquilo com C1-C4,
na presença de um agente de hidrogenação tal como paládio/carvão ou paládio/sulfato de bário num solvente orgânico tal como metanol, etanol, acetona, acetato de etilo ou suas misturas, de preferência em misturas de acetona/etanol, obtendo-se um composto da fórmula geral I na forma beta-hidróxi, na qual R^1, R^2 e A se mantêm inalterados e

R representa um átomo de hidrogénio.

- 4ª -

Processo para desacilação de um derivado de uma 4-0-glucosil-epi-podofilotoxina da fórmula geral I da reivindicação 1,
caracterizado por se tratar um composto acilado com uma resina de permuta iónica num solvente tal como metanol, etanol, propanol, acetato de etilo, diclorometano, clorofórmio ou suas misturas, de preferência com uma mistura de metanol/clorofórmio, obtendo-se um composto da fórmula geral I na qual os radicais R^1, R^2 e R^4 representam átomos de hidrogénio,
R^3 representa um radical de epi-podofilotoxina da fórmula geral II e
A representa um grupo alquilo com C1-C4.

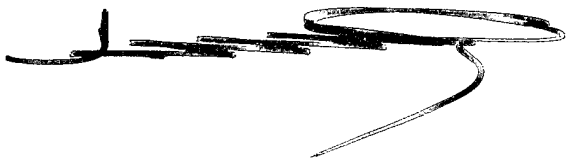
- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se utilizar como resina de permuta iónica de preferência uma resina permutadora de iões fortemente básica à base de poliestireno.

A requerente reivindica a prioridade do pedido alemão apresentado em 22 de Abril de 1989, sob o Nº P 39 13 326.5.

Lisboa, 19 de Abril de 1990

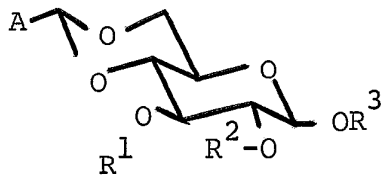
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



R E S U M O

"PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ETOPÓSIDOS"

A invenção refere-se a um processo para preparação de um derivado da beta-glucopiranose da fórmula geral I

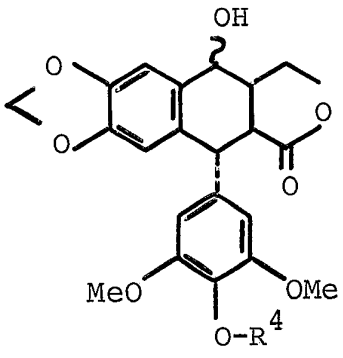


I

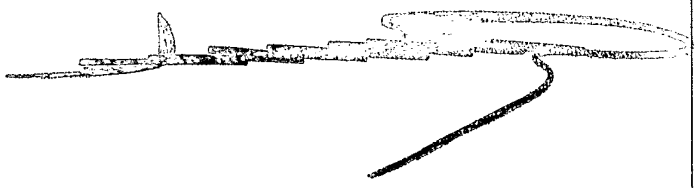
que compreende

eliminar-se por via hidrogenolítica na presença de um catalizador de hidrogenação e de um solvente orgânico, o grupo benzilo de um benzil-glucopiranósido da fórmula geral I,
obtendo-se assim um derivado da glucopiranose da fórmula geral I na sua forma beta-hidróxi,

e fazer-se reagir em seguida este componente de glicosação com um derivado da epi-podofilotoxina da fórmula geral III



III



na presença de um promotor tal como BF_3xéter ou de um trifluor-metano-sulfonato de trialquil-sililo em que os grupos alquilo têm C1-C4, e de um solvente orgânico, eventualmente na presença de um agente secante, a -30^{o} até $0^{o}C$,
e elimina-se no composto assim obtido o grupo de protecção de benziloxi-carbonilo por via hidrogenolítica, e o grupo de protecção de acilo por meio de resina de permuta iónica alcalina na presença de um solvente polar, obtendo-se assim um composto da fórmula geral I.