



**República Federativa do Brasil**  
Ministério da Indústria, Comércio Exterior  
e Serviços  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 9814658-0 B1**

**(22) Data do Depósito:** 16/11/1998

**(45) Data de Concessão:** 19/07/2016



---

**(54) Título:** PROCESSO PARA PREPARAR UM DERIVADO DIMETÓXI DE 10-DESACETILBACATINA III OU DERIVADO DA 10-DESACETILBACATINA III ESTERIFICADO NA POSIÇÃO 13

**(51) Int.Cl.:** C07D 305/14

**(30) Prioridade Unionista:** 18/11/1997 FR 97/14442

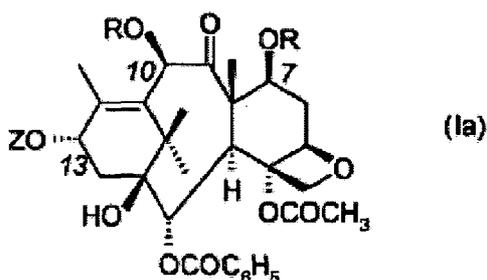
**(73) Titular(es):** AVENTIS PHARMA S.A

**(72) Inventor(es):** ERIC DIDIER, GILLES ODDON, DENIS PAUZE, PATRICK LEON, DIDIER RIGUET

“PROCESSO PARA PREPARAR UM DERIVADO DIMETÓXI DE 10-DESACETIL-BACATINA III OU DERIVADO DA 10-DESACETIL-BACATINA III ESTERIFICADO NA POSIÇÃO 13”

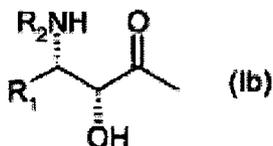
A presente invenção refere-se a um novo processo de  
5  
preparação de derivados dialcoxilados da classe dos taxóides. Entendem-se por derivados dialcoxilados da classe dos taxóides derivados portadores em posição 7 e 10 do núcleo bacatina de um motivo alcóxi e eventualmente portadores em posição 13 de uma cadeia de  $\beta$ -fenilisosserina.

Entendem-se mais precisamente por derivados dialcoxilados  
10 da classe dos taxóides os derivados que correspondem à fórmula geral a seguir:



na qual:

- os grupos R representam um mesmo grupo alquila reto ou ramificado que contenha 1 a 6 átomos de carbono
  - Z representa o hidrogênio ou um motivo de fórmula
- 15



- no qual  $R_1$  representa

1) um radical alquila reto ou ramificado que contém 1 a 8 átomos de carbono, alquenila reto ou ramificado que contém 2 a 8 átomos de carbono, alquinila reto ou ramificado que contém 2 a 8 átomos de carbono,

cicloalquila contendo 3 a 6 átomos de carbono, fenilas ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naftilas eventualmente substituído por um ou diversos átomos ou radicais escolhidos entre os átomos de halogênio e os radicais alquilas, alquenilas, alquinilas, arilas, aralquilas, alcóxi, alquiltio, arilóxi, ariltio, hidróxi, hidroxialquila, mercapto, formila, acila, acilamino, aroilamino, alcóxicarbonil-amino, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi, alcóxicarbonila, carbamoíla, alquilcarbamoíla, dialquilcarbamoíla, ciano, nitro e trifluorometila ou

2) um heterociclo aromático que tem 5 anéis e que contém um ou diversos heteroátomos, idênticos ou diferentes, escolhidos entre os átomos de nitrogênio, de oxigênio ou de enxofre e eventualmente substituído por um ou diversos substituintes, idênticos ou diferentes, escolhidos entre os átomos de halogênio e os radicais alquilas, arilas, amino, alquilamino, dialquilamino, alcóxicarbonilamino, acila, arilcarbonila, ciano, carbóxi, carbamoíla, alquilcarbamoíla, dialquilcarbamoíla ou alcóxicarbonila,

3) estando entendido que nos substituintes dos radicais fenila,  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naftila e heterociclos aromáticos, os radicais alquilas e as partes alquilas dos outros radicais contêm 1 a 4 átomos de carbono e que os radicais alquenilas e alquinilas contêm 2 a 8 átomos de carbono e que os radicais arila são radicais fenilas ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naftilas,

•  $R_2$  representa

1) um radical benzoíla eventualmente substituído por um ou diversos átomos ou radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos entre os átomos de halogênio e os radicais alquilas e os radicais alquilas que contêm 1 a 4 átomos de carbono, alcóxi que contêm 1 a 4 átomos de carbono ou trifluorometila, tenoíla ou furoíla ou

2) um radical  $R'_2$ -O-CO- no qual  $R'_2$  representa:

• um radical alquila que contém 1 a 8 átomos de carbono, alquenila que contém 2 a 8 átomos de carbono, alquinila que contém 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquila que contém 3 a 6 átomos de carbono,

cicloalquenila que contém 4 a 6 átomos de carbono, bicicloalquila que contém 7 a 10 átomos de carbono, estes radicais sendo eventualmente substituídos por um ou diversos substituintes escolhidos entre os átomos de halogênio e os radicais hidróxi, alcóxi contendo 1 a 4 átomos de carbono, 5 dialquilamino do qual cada parte alquila contém 1 a 4 átomos de carbono, piperidino, morfolino, piperazinila-1 (eventualmente substituído em -4 por um radical alquila que contém 1 a 4 átomos de carbono ou por um radical fenilalquila cuja parte alquila contém 1 a 4 átomos de carbono), cicloalquila que contém 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquenila que contém 4 a 6 átomos 10 de carbono, fenila (eventualmente substituído por um ou diversos átomos ou radicais escolhidos entre os átomos de halogênio e os radicais alquilas que contêm 1 a 4 átomos de carbono ou alcóxi que contêm 1 a 4 átomos de carbono), ciano, carbóxi ou alcoxicarbonila cuja parte alquila contém 1 a 4 átomos de carbono,

15                   • um radical fenila ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naftila eventualmente substituído por um ou diversos átomos ou radicais escolhidos entre os átomos de halogênio e os radicais alquilas que contêm 1 a 4 átomos de carbono ou alcóxi que contêm 1 a 4 átomos de carbono ou um radical heterocíclico aromático com 5 anéis escolhido de preferência entre os radicais furila e 20 tienila,

                  • ou um radical heterociclila saturado que contém 4 a 6 átomos de carbono eventualmente substituído por um ou diversos radicais alquilas que contenham 1 a 4 átomos de carbono.

Entre os produtos de fórmula (Ia) objetivo do processo da 25 presente invenção preferem-se aqueles para os quais:

                  • Z representa o hidrogênio ou um radical de fórmula (Ib) no qual

                  •  $R_1$  representa um radical fenila

                  •  $R_2$  representa um radical tertbutoxicarbonila ou um radical

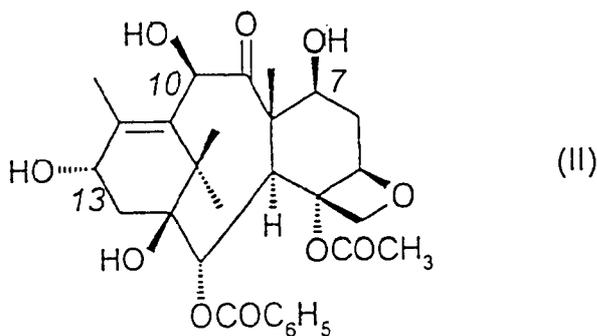
benzoíla.

Preferem-se particularmente

aqueles para os quais:

- R<sub>1</sub> representa um radical fenila
- R<sub>2</sub> representa um radical tertbutoxicarbonila
- R representa um radical metila.

É sabido de acordo com a patente WO 96/30355 preparar um derivado de acordo com a presente invenção por dois processos. Segundo um primeiro processo em várias etapas, partindo da 10-desacetil-bacatina III de fórmula:



protege-se a mesma seletiva mente em posição 7 e 13, por exemplo sob forma de um diéter sililado, seguido da ação de um produto de fórmula geral:



na qual R representa um radical tal como definido anteriormente e X representa um resíduo de éster reativo tal como um resíduo de éster sulfúrico ou sulfônico ou um átomo de halogênio para se obter um produto portador do motivo -OR em posição 10 e grupos sililados em posição 7 e 13. Em seguida os grupos protetores sililados são substituído por átomos de hidrogênio para se obter um composto sempre portador em posição 10 do grupo -OR e de grupos OH em posição 7 e 13. Este último derivado é eterificado em posição 7 seletivamente por reação com o derivado de fórmula (III) a fim de se obter o derivado de fórmula (I) no qual Z é igual ao hidrogênio.

A última etapa consiste em esterificar em posição 13, de

acordo com um processo por si conhecido, os derivados de fórmula (Ia), nos quais Z representa o hidrogênio, na presença de uma  $\beta$ -lactama de acordo por exemplo com o processo descrito na patente EP 617018 ou na presença de uma oxazolidina de acordo por exemplo com o processo descrito na patente  
5 WO 96/30355 citada anteriormente.

De acordo com um segundo processo descrito na mesma patente WO 96/30355, os produtos de fórmula geral (Ia) podem ser obtidos de acordo com um processo em 5 etapas partindo do produto de fórmula (II). Em uma primeira etapa realiza-se uma proteção das posições 7 e 10 depois  
10 uma esterificação na posição 13 na presença de uma beta lactama de acordo por exemplo com o processo descrito na patente EP 617018 ou na presença de uma oxazolidina tal como por exemplo descrito na patente WO 96/30355 citada anteriormente. Após desproteção dos grupos protetores em posição 7 e  
15 10, obtém-se assim um éster de fórmula (Ia) no qual Z é diferente do hidrogênio e R representa o hidrogênio. A etapa seguinte consiste em fazer reagir as posições 7 e 10 simultaneamente pela ação de um reagente formado in situ partindo de um sulfóxido de fórmula (IV) e de anidrido acético (reação de tipo Pummerer),



na qual R tem o mesmo significado que anteriormente para formar um intermediário do tipo alquiltioalquilóxi nas posições 7 e 10.  
20

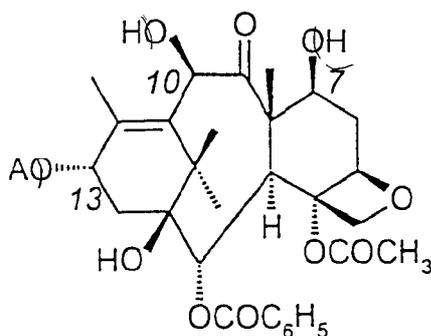
A última etapa que permite obter o composto desejado de fórmula (Ia) é realizada no composto intermediário obtido anteriormente por ação de Níquel de Raney ativado.

Geralmente a ação do reagente formado in situ partindo do sulfóxido de fórmula geral (IV), de preferência o dimetilsulfóxido e o anidrido acético, se efetua na presença de ácido acético ou de um derivado de ácido acético tal como um ácido halogenoacético a uma temperatura compreendida entre 0 e 50°C.  
25

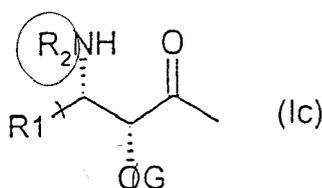
Geralmente, a ação do Níquel de Raney ativado na presença de um álcool alifático ou de um éter é efetuada a uma temperatura compreendida entre -10 e 60°C.

O conjunto dos processos descritos nesta técnica anterior nunca permitiu alcançar diretamente em uma única etapa os derivados dialcoxilados em posição 7 e 10 da 10-desacetilbacatina III.

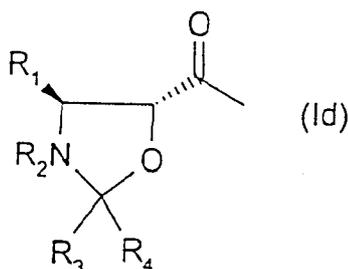
A presente invenção permitiu alcançar este objetivo. Ela permite em uma única etapa a alquilação direta, seletiva e simultânea das duas funções hidroxila em posição 7 e 10 da 10-desacetilbacatina ou dos derivados desta última esterificados em posição 13 de fórmula (V)



na qual A representa o hidrogênio ou uma cadeia lateral de fórmula (Ic) a seguir:



na qual G representa um grupo protetor da função hidróxi ou um motivo oxazolidina de fórmula (Id):



nas quais R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> têm os mesmos significados que anteriormente e R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub>

são escolhidos entre o hidrogênio ou entre os radicais alquila arilas halogeno, alcóxi, arialquila, alcoxiarila, halogenoalquila, halogenoarila, os substituintes podendo eventualmente formar um ciclo com 4 a 7 anéis.

5 Prefere-se utilizar como material de partida a 10-desacetilbacatina ou seja o produto de fórmula (II) o que permite uma economia notável no que se refere ao processo e evita por outro lado as etapas de proteção e de desproteção intermediárias necessárias nos processos da técnica anterior.

10 Entre os grupos G protetores da função hidróxi da fórmula (Ic), prefere-se escolher de maneira geral o conjunto dos grupamentos protetores descritos em obras tais como Greene et Wuts Protective Groups in Organic Synthesis 1991, John Wileys & Sons e Mac Omie Protective Groups in Organic Chemistry 1975 Plenum Press e que se desprotegem em condições que degradam pouco ou nada o resto da molécula, como por exemplo:

15 • os éteres e de preferência os éteres tais como o metoximetiléter, o 1-etoxietiléter, o benziloximetiléter, o p-metoxibenziloximetiléter, os benziléteres eventualmente substituídos por um ou diversos grupos tais como metóxi, cloro nitro, o 1-metil-1-metoxietiléter, o 2-(trimetilsilil) etoximetiléter, o tetraidropiranioléter, os éteres sililados tais  
20 como os trialquilsiliéteres,

• os carbonatos tais como os carbonatos de tricloroetila.

Mais particularmente, os radicais  $R_3$  e  $R_4$  de fórmula geral (Id) são escolhidos entre aqueles descritos na patente WO 94/07878 e mais particularmente preferem-se os derivados em que  $R_3$  é o hidrogênio e  $R_4$  o  
25 radical p-metoxifenila.

O agente de alquilação é escolhido entre:

- os halogenetos de alquila e de preferência entre estes os iodetos de alquila (RI)

• os sulfatos de alquila tal como o sulfato de metila

• os oxônios tais como os sais bóricos de trialquioxônios especialmente o tetrafluoroborato de trimetiloxônio ( $\text{Me}_3\text{OBF}_4$ ).

Utiliza-se de preferência o iodeto de metila.

O agente de alquilação é utilizado na presença de um agente de anionização tal como uma ou diversas bases fortes em meio anidro.

Entre as bases que podem ser utilizadas em meio anidro pode-se citar:

• os hidretos alcalinos tais como o hidreto de sódio ou de potássio

• os alcoolatos alcalinos tais como o tert-butilato de potássio

• o óxido de prata  $\text{Ag}_2\text{O}$

• o 1,8-bis (dimetilamino) naftaleno

• as misturas de base uni ou bimetálicas tais como aquelas por exemplo descritas nas publicações tais como P. Caubère Chem. Rev. 1993, 93, 2317-2334 ou M. Schlosser Mod. Synth. Methods (1992), 6, 227-271, em particular as associações de alquil lítio/t-butilato alcalino ou de amidetos alcalinos/t-butilato alcalino são preferidas. Uma das duas bases pode ser gerada "in situ".

Entre todas as combinações possíveis de agente de alquilação e de agente de anionização, prefere-se utilizar o iodeto de metila na presença de hidreto de potássio.

De preferência a reação é realizada em um meio orgânico inerte nas condições da reação. Prefere-se entre os solventes utilizar:

• os éteres tais como o tetraidrofurano, o dimetoxietano

• quando se utiliza o óxido de prata prefere-se utilizar os solventes apróticos polares tais como a dimetilformamida ou os solventes aromáticos tal como o tolueno

• quando se utiliza o 1,8-bis (dimetilamino) naftaleno, prefere-se utilizar os ésteres tais como a acetato de etila.

Para uma melhor realização da invenção prefere-se utilizar uma proporção molar entre o agente de anionização e o substrato superior a 2 e de preferência compreendida entre 2 e 20.

5 Prefere-se também utilizar uma proporção molar entre o agente de alquilação e o substrato superior a 2 e de preferência compreendida entre 2 e 40.

Prefere-se utilizar uma temperatura da reação compreendida entre -30°C e 80°C.

10 O período de duração da reação varia vantajosamente entre algumas horas e 48 horas de acordo com os reagentes escolhidos.

Após a etapa de alquilação, quando esta última for realizada sobre a 10-desacetilbacatina, procede-se de maneira conhecida na etapa de esterificação de acordo, por exemplo com os processos descritos nas patentes EP 617018 ou WO 96/30355 citadas anteriormente.

15 Assim de acordo com um primeiro processo em 3 etapas procede-se partindo da 10-desacetilbacatina a princípio à dialquilação por utilização de um agente alquilante na presença de uma base forte, em uma segunda etapa condensa-se em posição 13 a 10-desacetilbacatina dieterificada em posição 7 e 10 com uma  $\beta$ -lactama convenientemente  
20 protegida na presença de um agente de ativação escolhido entre as amins terciárias e as bases metálicas garantindo a formação de um alcoolato na posição 13. A desproteção da cadeia lateral está garantida em seguida pela ação de um ácido mineral ou orgânico.

25 Assim de acordo com um segundo processo em 3 etapas procede-se partindo de da 10-desacetilbacatina a princípio à dialquilação por utilização de um agente alquilante na presença de uma base forte, em uma segunda etapa condensa-se em posição 13 a 10-desacetilbacatina dieterificada em posição 7 e 10 uma oxazolidina na presença de um agente de acoplamento tais como as diimidias na presença de um agente ativador tais

como as dialquilaminopiridinas. A abertura da oxazolidina está garantida pela ação de um ácido mineral ou orgânico.

De acordo com um terceiro processo, procede-se a princípio à esterificação em posição 13 da bacatina convenientemente protegida em posição 7 e 10 com uma  $\beta$ -lactama ou com uma oxazilidina na presença de um agente de acoplamento e/ou de ativação como descrito nos dois processos anteriores. Após desproteção em posição 7 e 10, a dieterificação em posição 7 e 10 é efetuada por um agente alquilante na presença de uma base forte. A desproteção da cadeia lateral é garantida em seguida pela ação de um ácido mineral ou orgânico.

A presente invenção será descrita mais completamente com a ajuda dos exemplos a seguir que não devem ser considerados como limitativos da invenção.

### EXEMPLOS

Todos estes ensaios são realizados sob argônio e utilizando-se solventes anidros.

#### Exemplo 1: óxido de prata/iodeto de metila/tolueno/10-DAB

A uma suspensão de 10-desacetilbacatina III (272 mg, 0,5 mmol) em uma mistura de tolueno/iodeto de metila (3/2; 2,5 ml) a 0°C é adicionado o óxido de prata (255 mg, 1,1 mmol, 2,2 equiv.). Deixa-se progressivamente a temperatura se elevar de novo até a temperatura ambiente. Após 5 horas de reação, a mistura da reação é aquecida até 60°C. Após 24 horas de agitação a 60°C é de novo adicionado um excesso de reagentes: óxido de prata (2x255 mg) e iodeto de metila (2x1 ml). Após 36 horas suplementares de aquecimento, a mistura da reação é filtrada sobre vidro sinterizado e o filtrado é evaporado. De acordo com a análise HPLC, o meio da reação contém 11,5% (em normalização interna das superfícies) de 7,10-dimetóxi-10-desacetilbacatina.

#### Exemplo 2: óxido de prata/iodeto de metila/piridina/tolueno/10-DAB

A uma suspensão de 10-desacetilbacatina III (272 mg, 0,5 mmol) em uma mistura de tolueno/iodeto de metila (3/2; 2,5 ml) à temperatura ambiente são sucessivamente adicionados a piridina (8  $\mu$ L, 0,1 mmol, 0,2 equiv.) depois o óxido de prata (255 mg, 1,1 mmol, 2,2 equiv.). A  
5 mistura da reação é em seguida aquecida até 50°C. Após 24 horas de agitação a 60°C é de novo adicionado um excesso de reagentes: óxido de prata (255 mg, 1,1 mmol, 2,2 equiv.), piridina (80  $\mu$ L, 1 mmol, 2 equiv.) e iodeto de metila (1 ml). Após 24 horas suplementares de aquecimento, a mistura da reação é filtrada sobre vidro sinterizado e o filtrado é diluído com acetato de  
10 etila (40 ml). Esta fase é lavada com salmoura (20 ml), separada, seca sobre sulfato de sódio e evaporada (131 mg). De acordo com a análise HPLC, o bruto da reação contém 12,2% (em normalização interna das superfícies) de 7,10-dimetóxi-10-desacetilbacatina.

Exemplo 3: óxido de prata/iodeto de metila/N,N-dimetilformamida/10-DAB

15 A uma solução de 10-desacetilbacatina III (272 mg, 0,5 mmol) em uma mistura de N,N-dimetilformamida/iodeto de metila (3/2; 2,5 ml) a 0°C é adicionado o óxido de prata (255 mg, 1,1 mmol, 2,2 equiv.). Deixa-se progressivamente a temperatura se elevar de novo até a temperatura ambiente. Após 24 horas de agitação, a mistura da reação é diluída com dietil  
20 éter (20 ml) e filtrada sobre vidro sinterizado. O filtrado é lavado com água (20 ml). A fase orgânica é separada, seca sobre sulfato de sódio e evaporada (207 mg). De acordo com a análise HPLC, o bruto da reação contém 9,2% (em normalização interna das superfícies) de 7,10-dimetóxi-10-desacetilbacatina.

25 Exemplo 4: hidreto de potássio/iodeto de metila/tetraidrofurano/10-DAB

O hidreto de potássio em suspensão a 20% em um óleo mineral (6,0 g, 30 mmoles) é previamente lavado com pentano.

A uma suspensão de hidreto de potássio, previamente lavado com pentano, em tetraidrofurano (30 ml) a 30°C é adicionada gota a gota uma

suspensão de 10-desacetilbacatina III (5,23 g, 8,5 mmoles, pureza 89%) em uma mistura de tetraidrofurano/iodeto de metila (3/2; 50 ml). Deixa-se progressivamente a temperatura se elevar de novo até a temperatura ambiente. Após 3 horas e meia de agitação a mistura da reação é derramada sobre água (150 ml) e diisopropiléter (250 ml). A mistura é filtrada sobre vidro sinterizado. O precipitado é então recolhido e lavado separadamente com água (14 ml). Esta suspensão é de novo filtrada sobre vidro sinterizado para fornecer, após uma noite de secagem em dessecador sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 3,17 g de 7,10-dimetóxi-10-desacetilbacatina (pureza HPLC: 93% em normalização interna das superfícies). O rendimento de produto isolado é de 61%.

Exemplo 5: t-butilato de potássio/iodeto de metila/tetraidrofurano/10-DAB

A uma suspensão de t-butilato de potássio (336 mg, 3 mmoles, 3 equiv.) em tetraidrofurano (4 ml) a -30°C é adicionada gota a gota uma suspensão de 10-desacetilbacatina III (544 mg, 1 mmol) em uma mistura de tetraidrofurano/iodeto de metila (3/2, 5 ml). Deixa-se progressivamente a temperatura se elevar de novo até a temperatura ambiente. Após 3 horas e meia horas de agitação, a análise HPLC indica que o meio da reação contém 10,0% (em normalização interna das superfícies) de 7,10-dimetóxi-10-desacetilbacatina.

Exemplo 6: hidreto de potássio/sulfato de metila/tetraidrofurano/10-DAB

O hidreto de potássio em suspensão a 20% em um óleo mineral (0,6 g, 3 mmoles, 3 equiv.) é previamente lavado com pentano.

A uma suspensão de hidreto de potássio, previamente lavado com pentano, em tetraidrofurano (3 ml) a -20°C são adicionadas, simultaneamente e gota a gota uma suspensão de 10-desacetilbacatina III (544 mg, 1 mmol) em tetraidrofurano (6 ml) e uma solução de sulfato de metila (2,0 g, 16 mmoles, 16 equiv.) em tetraidrofurano (2 ml). Deixa-se progressivamente a temperatura se elevar de novo até a temperatura ambiente. Após 8 horas de agitação, a mistura da reação é derramada sobre

água (20 ml) e colocada uma noite a 4°C. Adiciona-se em seguida diisopropiléter (20 ml) a mistura é filtrada sobre vidro sinterizado para fornecer 220 mg. De acordo com a análise CLHP, o produto bruto contém 98% (em normalização interna das superfícies) de 7,10-dimetóxi-10-  
5 desacetilbacatina.

Exemplo 7: hidreto de potássio/tetrafluoroborato de trimetiloxônio/tetraidrofurano/10-DAB

O hidreto de potássio em suspensão a 20% em um óleo mineral (0,6 g, 3 mmoles, 3 equiv.) é previamente lavado com pentano.

10 A uma suspensão de hidreto de potássio, previamente lavado com pentano e tetrafluoroborato de trimetiloxônio em tetraidrofurano (3 ml) a -20°C é adicionada uma suspensão de 10-desacetilbacatina III (544 mg, 1 mmol) em tetraidrofurano (3 ml). Deixa-se progressivamente a temperatura se elevar até -10°C. Após duas horas de reação é adicionada uma suspensão  
15 de hidreto de potássio (2 equiv.) em tetraidrofurano (1 ml). Após duas horas suplementares de reação, a análise HPLC indica que a mistura da reação contém 16,3% (em normalização interna das superfícies) de 7,10-dimetóxi-10-desacetilbacatina.

Exemplo 8: hidreto de potássio/iodeto de metila/1,2-dimetoxietano/10-DAB

20 O hidreto de potássio em suspensão a 20% em um óleo mineral (0,6 g, 3 mmoles, 3 equiv.) é previamente lavado com pentano.

A uma suspensão de hidreto de potássio, previamente lavado com pentano em 1,2-dimetoxietano (3 ml) a -20°C é adicionada gota a gota uma solução de 10-desacetilbacatina III (544 mg, 1 mmol) em uma mistura  
25 de 1,2-dimetoxietano/iodeto de metila (3/1, 8 ml). Deixa-se progressivamente a temperatura se elevar até a temperatura ambiente -10°C. Após duas horas de reação é adicionada uma suspensão h. Após 6 horas e meia de agitação, a análise HPLC indica que a mistura da reação contém 28,1% (em normalização interna das superfícies) de 7,10-dimetóxi-10-desacetilbacatina.

Exemplo 9: Hidreto de potássio/iodeto de metila/tetraidrofurano/composto (V) com A = (id) ( $R_1$  = fenila,  $R_2$  = H,  $R_3$  = t-butoxicarbonila,  $R_4$  = 4-metoxifenila)

O hidreto de potássio em suspensão a 20% em um óleo mineral (0,145 g, 2,4 equiv.) é previamente lavado com pentano.

A uma suspensão de hidreto de potássio, previamente lavado com pentano em tetraidrofurano (0,7 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  é adicionada gota a gota uma suspensão de (2R,4S,5R)-3-tert-butoxicarbonil-2-(4-metoxifenil)-4-fenil-5-oxazolidinacarboxilato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5beta,20-epóxi-1,7beta,10 $\beta$ -trihidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila (284 mg, 0,3 mmol) em uma mistura de tetraidrofurano/iodeto de metila (5/3, 1,6 ml). Deixa-se progressivamente a temperatura se elevar até  $-15^{\circ}\text{C}$ . Após 3 horas e meia de agitação, a mistura da reação é derramada sobre água (15 ml). A fase orgânica é separada, lavada com salmoura (15 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada (232 mg). A análise HPLC do bruto fornece um rendimento dosado de 39% de (2R,4S,5R)-3-tert-butoxicarbonil-2-(4-metoxifenil)-4-fenil-5-oxazolidinacarboxilato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoil-óxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1-hidróxi-9-oxo-7beta,10 $\beta$ -dimetóxi-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila.

Exemplo 10: Hidreto de potássio/iodeto de metila/tetraidrofurano/10-DAB

O hidreto de sódio em suspensão a 55% em um óleo mineral (0,13 g, 3 mmoles, 3 equiv.) é previamente lavado com pentano.

A uma suspensão de hidreto de sódio, previamente lavado com pentano em tetraidrofurano (3 ml) a  $0^{\circ}\text{C}$  é adicionada gota a gota uma suspensão de 10-desacetilbacatina III (544 mg, 1 mmol) em uma mistura de tetraidrofurano/iodeto de metila (3/2, 5 ml). Deixa-se progressivamente a temperatura se elevar até a temperatura ambiente. Após 7 horas e meia de agitação, a mistura da reação é derramada sobre água (25 ml) e diisopropil éter (25 ml). Surge um precipitado que é filtrado sobre vidro sinterizado. Recuperam-se assim 57 mg de produto contendo 67% (em normalização

interna das superfícies) de 7,10-dimetóxi-10-desacetilbacatina.

Exemplo 11: n-butil lítio/t-butilato de potássio/tetraidrofurano/10-DAB

Uma solução de n-butil lítio em hexano (2 ml, 3 mmoles, 3 equiv.) é evaporada a vácuo. O resíduo é retomado com tetraidrofurano (3 ml), previamente resfriado até -78°C. Adiciona-se em seguida o t-butilato de potássio (336 mg, 3 mmoles, 3 equiv.) depois adiciona-se uma suspensão de 10-desacetilbacatina III (544 mg, 1 mmol) em uma mistura de tetraidrofurano/iodeto de metila (5 ml, 3/2). Deixa-se progressivamente a temperatura se elevar até a temperatura ambiente. Após 3 horas e 45 minutos de reação, a mistura é despejada sobre água (10 ml) e diisopropil éter (10 ml). Após uma noite de cristalização a 4°C, recuperam-se 75 mg de cristais contendo 61% (em normalização interna das superfícies) de 7,10-dimetóxi-10-desacetilbacatina.

Exemplo 12: n-butil lítio/t-butilato de potássio/diisopropil amina/tetraidrofurano/10-DAB

Uma solução de n-butil lítio em hexano (2 ml, 3 mmoles, 3 equiv.) é evaporada a vácuo. O resíduo é retomado com uma solução de diisopropil amina (0,5 ml, 3 mmoles, 3 equiv.) depois adiciona-se uma suspensão de 10-desacetilbacatina III (544 mg, 1 mmol) em uma mistura de tetraidrofurano/iodeto de metila (5 ml, 3/2). Deixa-se progressivamente a temperatura se elevar até a temperatura ambiente. Após 19 horas de reação, a análise HPLC indica que a mistura da reação contém 24% (em normalização interna das superfícies) de 7,10-dimetóxi-10-desacetilbacatina.

Exemplo 13: Amideto de sódio/t-butanol/tetraidrofurano/10-DAB

Uma suspensão de amideto de sódio (173 mg, 4 mmoles, 4 equiv.) e de t-butanol (0,13 ml, 1,3 mmol, 1,3 equiv.) em tetraidrofurano (2 ml) é aquecida 2 horas a 45°C. Após retorno até a temperatura ambiente, a mistura é resfriada até -50°C e é adicionada gota a gota uma suspensão de 10-desacetilbacatina III (544 mg, 1 mmol) em uma mistura de

tetraidrofurano/iodeto de metila (3/2, 5 ml). Deixa-se progressivamente a temperatura se elevar até -20°C. Após 2 horas e 20 minutos de agitação, a mistura é derramada sobre água (10 ml) e diisopropil éter (10 ml). O precipitado é filtrado sobre vidro sinterizado para fornecer 160 mg de bruto contendo 37% (em normalização interna das superfícies) de 7,10-dimetóxi-10-desacetilbacatina.

Exemplo 14: tetrafluoroborato de trimetiloxônio/o 1,8-bis (dimetilamino) naftaleno/peneira de 4 Å/10-DAB

A uma suspensão de 10-desacetilbacatina III (109 mg, 0,2 mmol) em diclorometano (4 ml) a 25°C são adicionados sucessivamente o 1,8-bis (dimetilamino) naftaleno (514 mg, 2,4 mmoles, 12 equiv.), peneira molecular de 4 Å (700 mg) e tetrafluoroborato de trimetiloxônio (296 mg, 2 mmoles, 10 equiv.). Após 24 horas de agitação à temperatura ambiente, a análise HPLC indica que a mistura da reação contém a 7,10-dimetóxi-10-desacetilbacatina com um rendimento dosado de 17%.

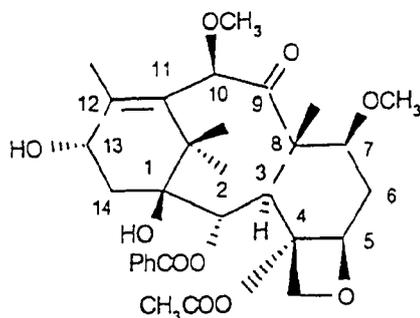
Exemplo 15:

A uma suspensão de 10-desacetilbacatina III (0,2876 g, 0,46 mmol) em acetato de etila (7,8 ml) a 20°C são adicionados sucessivamente o 1,8-bis (dimetilamino) naftaleno (1,2744 mg, 5,95 mmoles, 12,8 equiv.), peneira molecular de 4 Å (700 mg) e tetrafluoroborato de trimetiloxônio (0,7598 mg, 14 mmoles, 11 equiv.). Após 2 horas e 20 minutos de agitação à temperatura compreendida entre 45-50°C, a análise HPLC indica que a mistura da reação contém a 7,10-dimetóxi-10-desacetilbacatina com um rendimento dosado de 62%.

25 Análises para o composto 7,10-dimetóxi-10-desacetilbacatina III

As análises RMN foram efetuadas em um espectrômetro Bruker AM 360 que opera a 360 MHz para o próton e 90 MHz para o carbono 13 e equipado de uma sonda dupla próton/carbono 13 de 5 mm. Os deslocamentos químicos são expressos em ppm; o DMSO é utilizado como

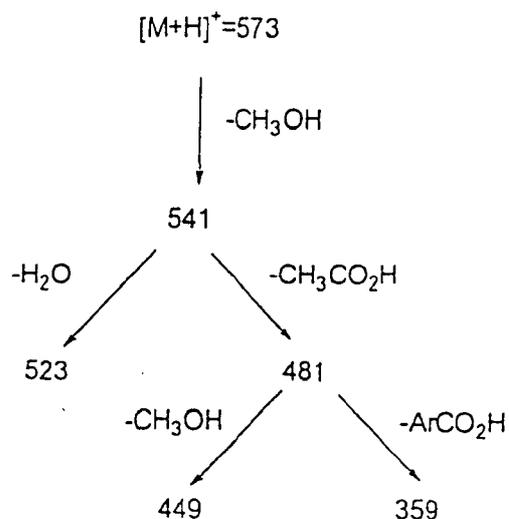
referência externa (2,44 ppm em próton e 39,5 ppm em carbono). A temperatura é controlada por uma unidade de temperatura variável a 300 K.



Posição	<sup>1</sup> H RMN			<sup>13</sup> C RMN
	δ (ppm)	multiplicidade	J (Hz)	d (ppm)
1	-	-	-	75,2
2	5,34	duplete	7,2	74,3
3	3,71	duplete	7,2	47,0
4	-	-	-	80,0
5	4,93	duplete	9,1	83,2
6	1,44/2,64	multiplete	-	31,7
7	3,76	duplete de duplete	10,5/6,5	80,4
8	-	-	-	56,6
9	-	-	-	205,3

Posição	<sup>1</sup> H RMN			<sup>13</sup> C RMN
	δ (ppm)	multiplicidade	J (Hz)	d (ppm)
10	4,70	singleto	-	82,7
11	-	-	-	132,7
12	-	-	-	143,9
13	4,61	multiplete	-	66,1
14	2,13	multiplete	-	39,3
15 (CH <sub>3</sub> )	0,90	singleto	-	20,5
				26,9
1 (OH)	4,33	singleto	-	-
2 (PhCOO)	7,5 (2H)	triplete	-	-
	7,6 (1H)	triplete	-	165,1 (C=O)
	8,0 (orto C=O)	duplete	7,5	130,1/129,4
4 (Ac)	2,15	singleto	-	128,6/133,1
				22,3
4 (CH <sub>2</sub> O)	3,99	sistema AB	não determinado	76,8
7 (OCH <sub>3</sub> )	3,17	singleto	-	56,4
8 (CH <sub>3</sub> )	1,47	singleto	-	10,0
10 (O CH <sub>3</sub> )	3,25	singleto	-	56,0
12(CH <sub>3</sub> )	1,93	singleto	-	15,0
13 (OH)	5,25	duplete	4,5	-

SM: introdução direta; modo de ionização ESI+



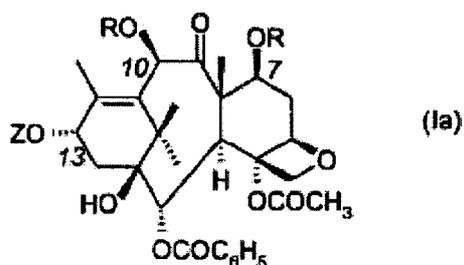
IV (KBr):

3552,5 cm <sup>-1</sup>	O-H alcoólica (secundária)
3434,9 cm <sup>-1</sup>	O-H alcoólica (terciária)
2972,2-2931,5-2891,6 cm <sup>-1</sup>	Esqueleto de hidrocarboneto
2826,9 cm <sup>-1</sup>	C-H dos motivos O-CH <sub>3</sub>
1716-1705,3 cm <sup>-1</sup>	C=O dos motivos OAc e cetona
1269,7-1250,8 cm <sup>-1</sup>	C-O éter aromático
1098,3-1068,7 cm <sup>-1</sup>	C-O dos álcoois e éter cíclico

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparar um derivado dimetóxi de 10-desacetil-bacatina III ou derivado da 10-desacetil-bacatina III esterificado na posição 13, de fórmula geral (Ia)

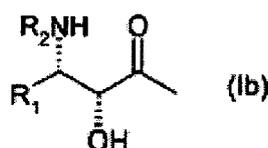
5



10 em que

os grupos R representam metil;

Z representa hidrogênio ou uma unidade da fórmula



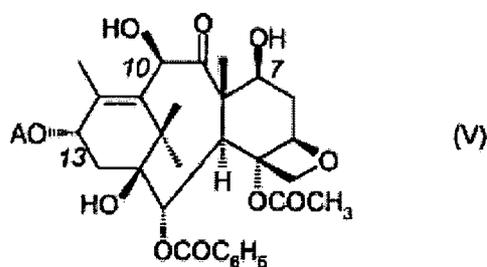
na qual R<sub>1</sub> representa uma fenila;

R<sub>2</sub> representa um radical R'<sub>2</sub>-O-CO- no qual R'<sub>2</sub> representa:

15 - um radical alquila contendo 1 a 8 átomos de carbono,

caracterizado pelo fato de que o dito processo compreende alquilar, diretamente em uma única etapa, as duas funções hidroxila nas posições 7 e 10 de um composto de fórmula (V):

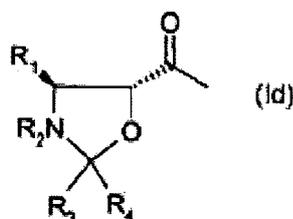
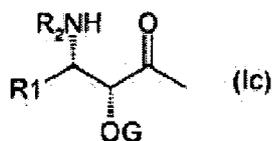
20



em que,

A representa hidrogênio, uma cadeia lateral de fórmula (Ic) ou uma

25 oxazolidina de fórmula (Id) a seguir:



em que

G representa um grupo protetor hidroxila;  $R_1$  e  $R_2$  são como definidos acima;  
 5 e  $R_3$  e  $R_4$ , que podem ser idênticos ou diferentes, representam: hidrogênio ou os radicais alquila, arila, halo, alcóxi, arialquila, alcoxiarila, haloalquila ou haloarila, ou  $R_3$  e  $R_4$  juntos formam um anel de 4- a 7- membros,

e

• que dita alquilação em uma única etapa é realizada na  
 10 presença de:

(i) halogenetos de metila, de preferência entre estes o iodeto de metila (R-I)

e

(ii) hidreto de potássio em meio anidro.

15 2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (V) é 10-desacetil-bacatina III.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada em um meio orgânico sob condições reacionais em que o meio orgânico é inerte.

20 4. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o meio orgânico é um éter.

5. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado

pelo fato de que o meio orgânico é tetraidrofurano ou dimetoxietano.

5 6. Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o hidreto de potássio e o substrato estão presentes em uma proporção molar superior a 2, preferencialmente entre 2 e 20.

7. Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o iodeto de metila e o substrato estão presentes em uma proporção molar superior a 2, preferencialmente entre 2 e 40.

10 8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a alquilação é realizada em uma temperatura de reação compreendida entre  $-30^{\circ}\text{C}$  e  $80^{\circ}\text{C}$ .

RESUMO

“PROCESSO PARA PREPARAR UM DERIVADO DIMETÓXI DE 10-DESACETIL-BACATINA III OU DERIVADO DA 10-DESACETIL-BACATINA III ESTERIFICADO NA POSIÇÃO 13”

5                   A presente invenção refere-se a um novo processo de preparação de derivados dialcoxilados da classe dos taxóides por alquilação direta das duas posições 7 e 10 da desacetilbacatina ou dos derivados esterificados na posição 13 desta última.