



(1 9) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 95870 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07D265/04 A

C07D305/14 B

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) <i>Data de depósito:</i> 1990.11.13	(73) <i>Titular(es):</i> FLORIDA STATE UNIVERSITY 2035 EAST PAUL DIRAC DRIVE TALLAHASSEE, FLORIDA 32310 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1989.11.14 US 436235 1990.10.30 US 603041	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1991.09.30	(72) <i>Inventor(es):</i> ROBERT A. HOLTON US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 01/97 1997.01.15	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VITOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE TAXOL QUE UTILIZA UMA OXAZINONA

(57) *Resumo:*

PREPARAÇÃO DE TAXOL QUE UTILIZA UMA OXAZINONA

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95.870

REQUERENTE: FLORIDA STATE UNIVERSITY, Instituição
Educacional, norte-americana, industri
al, em 2035 East Paul Dirac Drive,
Tallahassee, Florida - USA

EPÍGRAFE: "METODO PARA A PREPARAÇÃO DE TAXOL QUE
UTILIZA UMA OXAZINONA"

INVENTORES: ROBERT A. HOLTON

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América do Norte, em 14 de Novembro de
1989 e em 30 de Outubro de 1990, sob os Nos.07/436,235 e
07/603,041

FLORIDA STATE UNIVERSITY

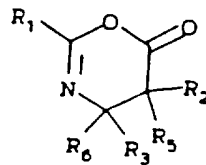
"MÉTODOS PARA A PREPARAÇÃO DE TAXOL QUE UTILIZA UMA OXAZINONA"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de um intermediário de taxol que compreende o contacto de um álcool com uma oxazinona que tem a fórmula de estrutura:



1

em que R_1 representa arilo, heteroarilo, alquilo, alcenilo ou alcinilo ou CR_7 , em que R_7 é alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo ou heteroarilo; R_2 e R_5 são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo,

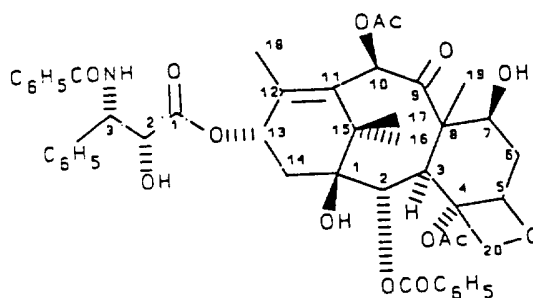


heterocarilo ou OR_B , em que R_B alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, heterocarilo, ou um grupo de protecção de hidroxilo; e R_3 e R_4 são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo e heterocarilo.

FUNDAMENTO DO INVENTO

O presente invento dirige-se a uma nova oxazinona, a um processo para a sua preparação e a um processo para a preparação de taxol que envolve a utilização desta oxazinona.

A família taxano dos terpenos, da qual o taxol é um membro, tem atraído um considerável interesse não só nas técnicas biológicas mas também químicas. O taxol é um prometedora agente quimioterapêutico do cancro com um largo espectro de actividade antileucémica e de inibição de tumores, que tem a seguinte estrutura:



Devido a esta prometedora actividade, o taxol é correntemente submetido a testes de ensaio não só em França mas também nos Estados Unidos.

O fornecimento de taxol para estes testes de ensaio está presentemente a ser proporcionado pelo casca de várias espécies de teixo. No entanto, o taxol encontra-se apenas em quantidades mínimas na casca destas plantas persistentes de crescimento lento, o que leva à considerável preocupação de que este limitado fornecimento de taxol não venha a ser o necessário

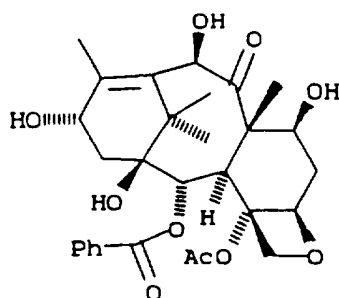
[Handwritten signature]

para satisfazer a procura. Consequentemente, os químicos nos últimos anos têm dispendido as suas energias na tentativa de encontrarem uma via sintética viável para a preparação de taxóis. Até agora, os resultados não têm sido inteiramente satisfatórios.

Uma via sintética que foi proposta é dirigida à síntese do núcleo do taxano tetracíclico a partir de produtos químicos comercializados.

Uma via de síntese que tem sido proposta está dirigida para a síntese do núcleo de taxano tetracíclico a partir de produtos químicos de conveniência. A síntese de taxusina congénere do taxol foi relatada por Holton et al., em J.A.C.S. 110, 6558 (1988). Apesar do progresso feito nesta tentativa de aproximação, a síntese total final do taxol tornar-se, no entanto, do mesmo modo um processo multifaseado, fastidioso e dispendioso.

Uma tentativa de aproximação à preparação do taxol foi descrita por Green, et al., em J.A.C.S. 110, 5917 (1988), e envolve a utilização de um congénere do taxol, o 10-desacetil-baccatin III, que tem a estrutura que se mostra a seguir:



O 10-desacetil-becatin III encontra-se mais prontamente disponível do que o taxol, uma vez que pode ser obtido a partir das folhas de Taxus baccata. De acordo com o método de Green et al., o 10-desacetil-becatin III é convertido para taxol pela ligação do grupo acetil de C10 e pela ligação da cadeia lateral de éster de β -amido de C13 através da esterificação do álcool de C13 com uma unidade de ácido β -amido-carboxílico. Não obstante esta tentativa de aproximação exigir relativamente poucos passos, a síntese da unidade de ácido β -amido-carboxílico é um processo multifaseado que se processa com baixo rendimento e a reacção de acoplamento é tediosa e também se processa com baixo rendimento. Contudo, esta reacção de acoplamento é um passo chave que é necessário em todas as sínteses de taxol ou de derivados de taxol biologicamente activos contempladas, visto que foi verificado por Wani, et al., em J.A.C.S. 93, 2325 (1971) que a presença da cadeia lateral de éster de β -amido em C13 é necessária à actividade anti-tumor.

A dificuldade principal que permanece na síntese do taxol e de outros potenciais agentes anti-tumor é a falta de uma unidade prontamente disponível que possa ser facilmente ligada ao oxigénio de C13 para produzir a cadeia lateral de éster de β -amido. O desenvolvimento de uma tal unidade e de um processo para a sua ligação com rendimento elevado facilitaria a síntese do taxol, bem como dos agentes anti-tumores relacionados, que têm um conjunto modificado de substituintes nucleares ou uma cadeia lateral de C13 modificada. Esta necessidade foi preenchida pela descoberta de uma nova e prontamente disponível unidade química precursora da cadeia lateral e de um processo eficaz para a sua ligação ao oxigénio de C13.

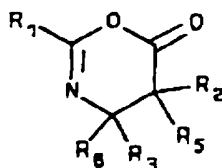
contacto de um álcool com uma oxazinona (1) na presença de uma quantidade suficiente de um agente de activação para provocar a reacção da oxazinona com o álcool para se formar um intermediário de taxol de éster de β -amido. O intermediário é em seguida utilizado na síntese do taxol.

O presente invento está também dirigido a um processo para a preparação de taxol que compreende o contacto de um álcool com a oxazinona (1) na presença de uma quantidade suficiente de um agente de activação para se levar a oxazinona a reagir com o álcool a fim de formar um produto intermediário do taxol de éster de β -amido. O produto intermediário é em seguida usado na síntese do taxol.

Outros objectivos e aspectos deste invento serão em parte aparentes e em parte chama-se daqui em diante a atenção para eles.

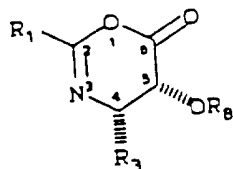
DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

O presente invento está dirigido para uma oxazinona (1) e seus derivados, cuja estrutura é a seguir representada:



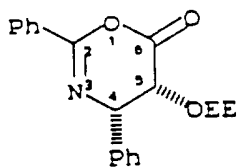
conforme se observou anteriormente, R₁ representa arilo, heteroarilo, alquilo, alcenilo, alcinilo ou -OR₇ em que R₇ representa alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo ou heteroarilo; R₂ e R₅ são independentemente escolhidos de entre hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, heteroarilo e -OR₈ em que R₈ representa alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, heteroarilo ou grupo de protecção de hidroxilo; e R₃ e R₆ são independentemente escolhidos de entre hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo e heteroarilo.

Preferivelmente, a oxazinona (1) tem a fórmula de estrutura



1A

em que R_1 , R_3 e R_8 são definidos do mesmo modo que anteriormente. Mais preferivelmente, R_8 é etoxietilo ou 2,2,2-tricloroetoximetilo. Desta maneira, a estrutura da oxazinona mais preferida, na qual R_1 e R_3 representam fenilo, R_5 representa hidrogênio e R_2 representa $-OR_8$, sendo R_8 etoxietilo, é mostrada a seguir:



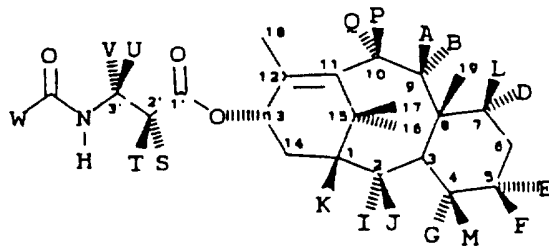
2

De acordo com as regras da IUPAC, o nome da oxazinona (2) é 2,4-fifenil-5-(1-etoxietoxi)-4,5-di-hidro-1,3-oxazin-6-ona.

De acordo com o presente invento, proporciona-se um processo para a preparação de intermediários de taxol, taxol

[Handwritten signature]

natural e taxóis que não ocorrem naturalmente que têm a seguinte fórmula de estrutura:



3

em que

A e B representam independentemente hidrogénio ou alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior ou ariloíloxi, ou

A e B formam conjuntamente um oxo;

L e D representam independentemente hidrogénio ou hidroxi ou alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior ou ariloíloxi;

E e F representam independentemente hidrogénio ou alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior ou ariloíloxi; ou

E e F formam conjuntamente um oxo;

G representa hidrogénio ou hidroxí ou alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior ou ariloíloxi ou

G e M formam conjuntamente um oxo ou metileno; ou

G e M formam conjuntamente um oxirano ou

M e F formam conjuntamente um oxetano;

J representa hidrogénio, hidroxí ou alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior ou ariloíloxi ou

I representa hidrogénio ou hidroxí ou alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior ou ariloíloxi ou

I e J tomados conjuntamente formam um oxo; e

K representa hidrogénio ou hidroxí ou alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior ou ariloíloxi e

P e Q representam independentemente hidrogénio ou alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior ou ariloíloxi; ou

P e Q formam conjuntamente um oxo; e

S e T representam independentemente hidrogénio ou alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior ou ariloíloxi; ou

S e T formam conjuntamente um oxo; e

U e V representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, arilo ou arilo substituído; e

W representa arilo, arilo substituído, alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, alcoxi inferior ou ariloxi.

Os grupos alquilo do taxol, quer isolados quer com os vários substituintes anteriormente definidos, são, preferivelmente, alquilos inferiores que contêm de um até seis átomos de carbono na cadeia principal e até 10 átomos de carbono. Eles podem ser de cadeia linear ou ramificada e incluem metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, arilo, hexilo e semelhantes.

Os grupos alcenilo do taxol, quer isolados quer com os vários substituintes anteriormente definidos, são, preferivelmente, alcenilos inferiores que contêm de dois até seis átomos de carbono na cadeia principal e até 10 átomos de carbono. Eles podem ser de cadeia linear ou ramificada e incluem etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, arilo, hexenilo e semelhantes.

Os grupos alcinilo do taxol, quer isolados quer com os vários substituintes anteriormente definidos, são, preferivelmente, alcinilos inferiores que contêm de dois até seis átomos de carbono na cadeia principal e até 10 átomos de carbono. Eles podem ser de cadeia linear ou ramificada e incluem etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, arilo, hexinilo e semelhantes.

Os exemplos de alcanóloxilo incluem acetato, propionato, butirato, valerato, isobutirato e semelhantes. O alcanóloxilo mais preferido é o acetato.



As porções arilo de taxol, quer isolados quer com os vários substituintes contêm desde seis até dez átomos de carbono e incluem fenilo, α -naftilo ou β -naftilo, etc.. Os substituintes incluem alcanoxi, hidroxí, halogénio, alquilo, arilo, alcenilo, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, etc.. O fenilo é o arilo mais preferido.

Conforme aqui definido, o termo "ariloiloxi" inclui porções heterocíclicas aromáticas, o termo "arilo" inclui qualquer composto que tem um anel aromático do qual nenhum heteroátomo é membro e o termo "heteroarilo" inclui qualquer composto que tem um anel aromático que compreende um heteroátomo.

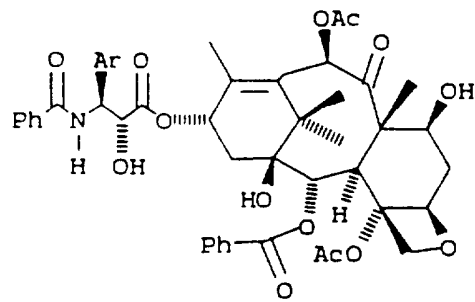
Os valores preferidos dos substituintes A, B, D, L, E, F, G, H, I, J, K, P, Q, S, T, U, V e W são enumerados a seguir na Tabela I.

TABELA I

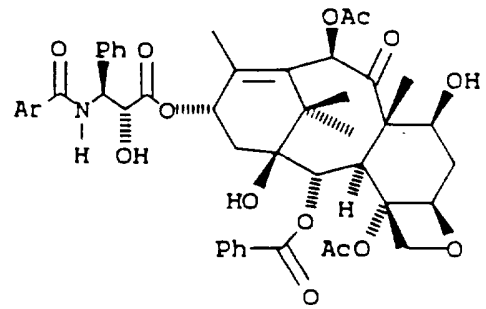
A e B con- juntamente formam um oxo	A=H E=OAc,	A=OCCR B=H,	A=B=H;			
L=H D=OH,	L=OH D=H,	L=D=H;				
E=H,	E=OAc,	E e F conjun- tamente formam um oxo,	E=H F=O (oxetano);			
G e M=CH ₂ ,	G=CH ₂ M=O (epóxido)	G=O M=CH ₂ (epóxido),	G e M con- juntamente formam um oxo,	G=OAc M=CH ₂ O (oxetano);	G=H M=CH ₂ O (oxetano);	
I=J=O,	I=J=H	I=OOPh J=H;	I=OOAr J=H;			
K=H,	K=OH,	K=OR,	K=OCCR,	K=OOAr;		
P e Q con- juntamente formam um oxo	P=H Q=OAc,	P=OCCR Q=H,	P=Q=H;			
S e T con- juntamente formam um oxo	S=H T=OCCR,	S=H T=OR,	S=OCCR T=H,	S=OR T=H,	S=OH T=H,	S=H T=OH;
U=H V=R,	U=H V=Ph,	U=H V=Ar,	U=Ph V=H,	U=Ar V=H,	U=R V=H,	U=V=H;
W=R,	W=Ph,	W=Ar;				

Representam-se a seguir exemplos de compostos englobados pela fórmula de estrutura genérica:

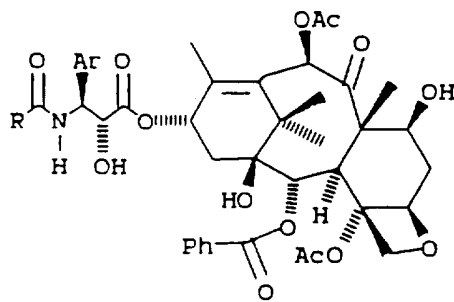
~~Handwritten scribbles~~



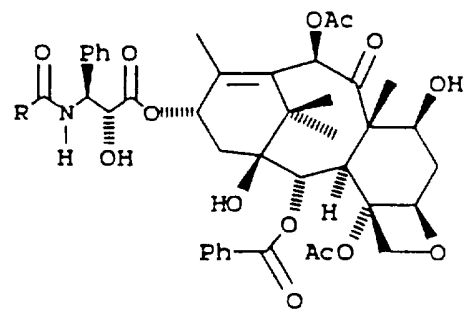
4



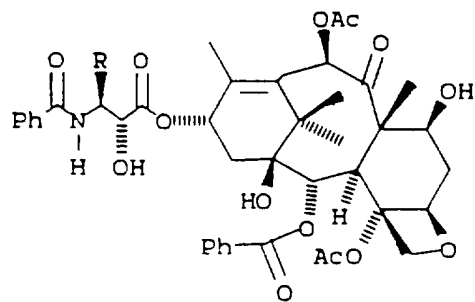
5



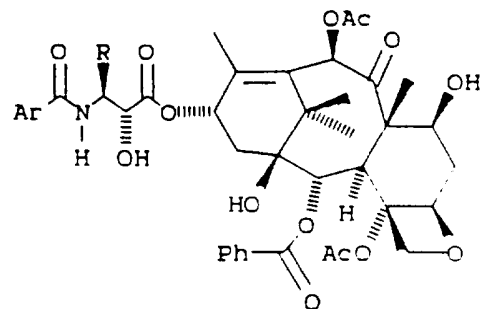
6



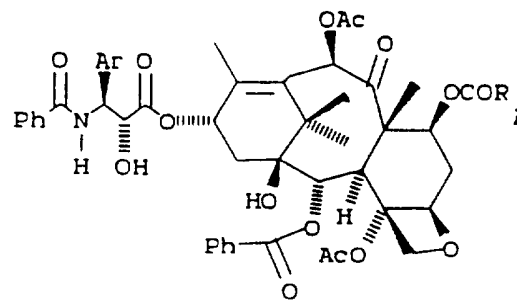
7



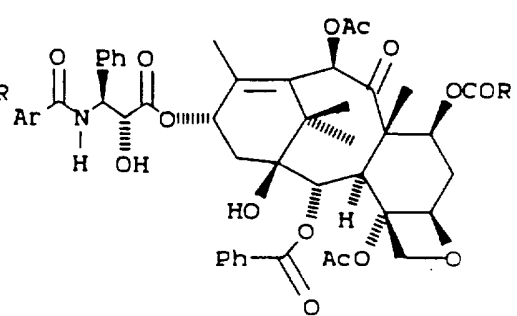
8



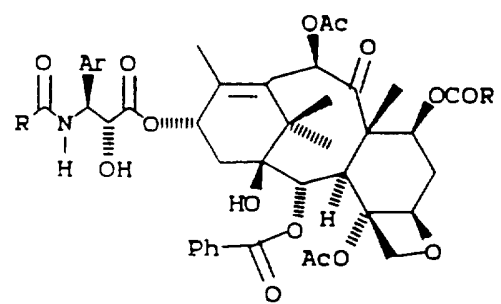
9



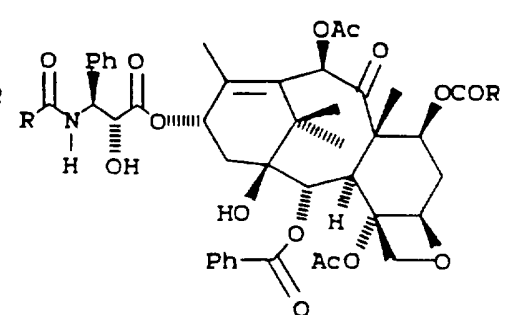
10



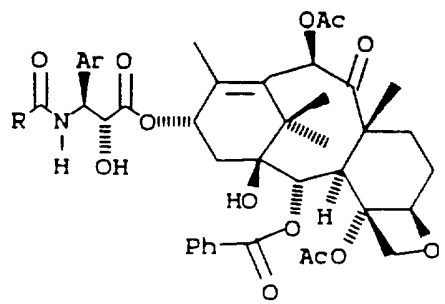
11



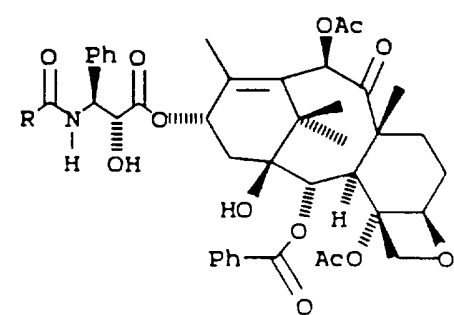
12



13

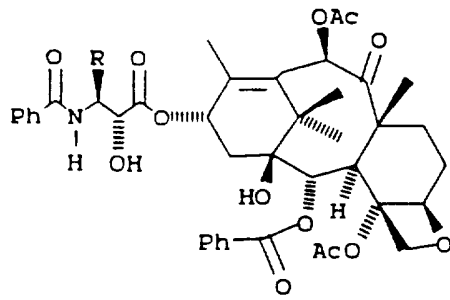


14

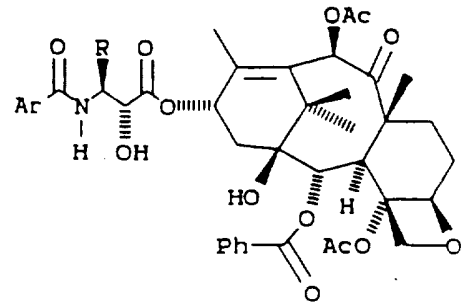


15

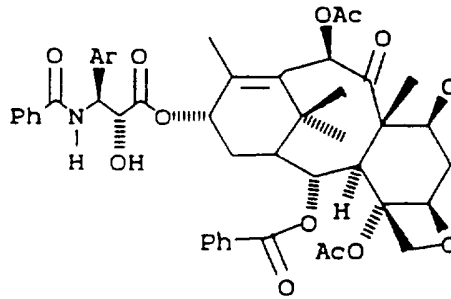
~~Handwritten scribble~~



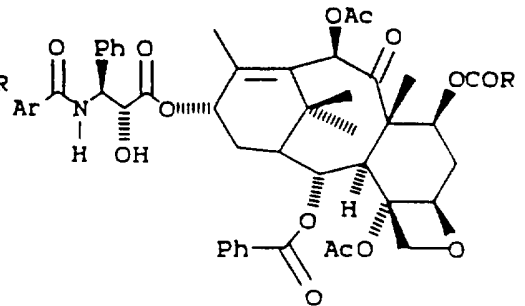
16



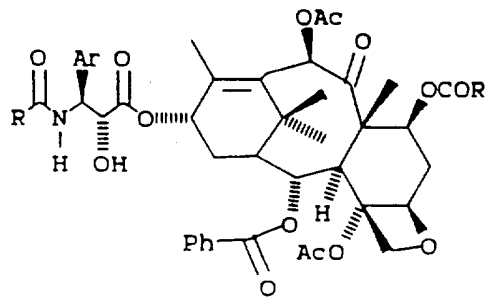
17



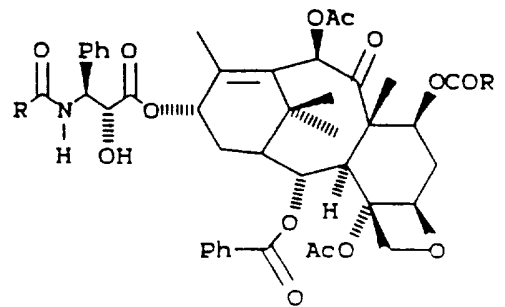
18



19

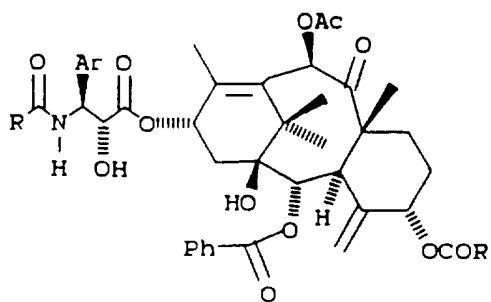


20

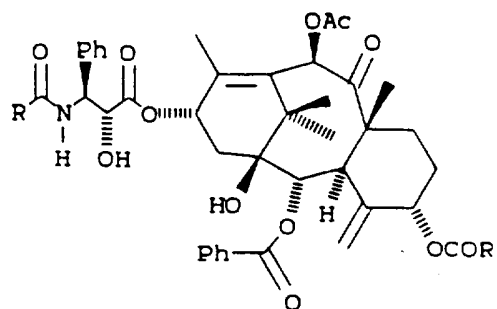


21

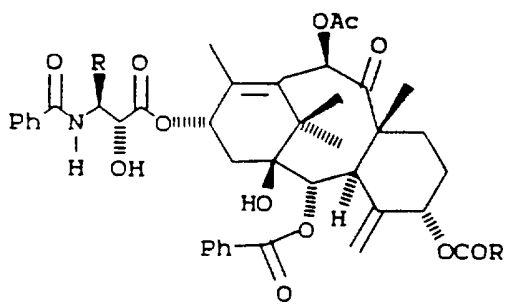
~~Handwritten scribble~~



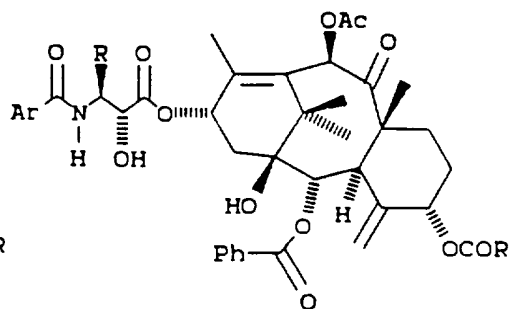
22



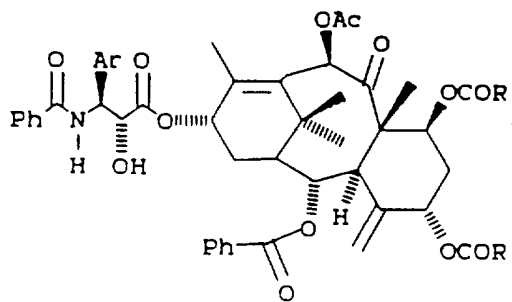
23



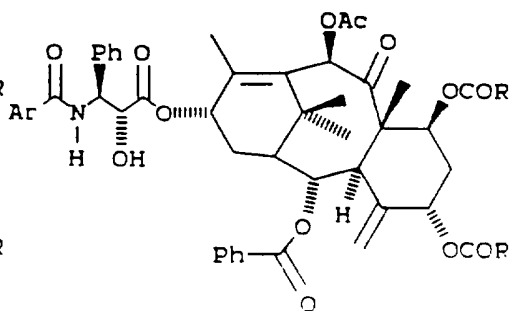
24



25

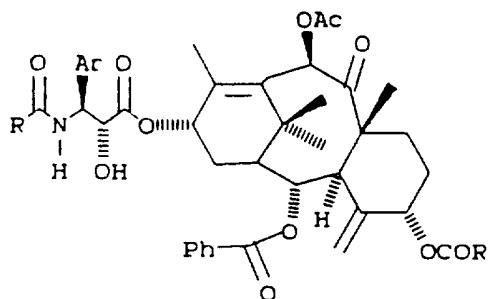


26

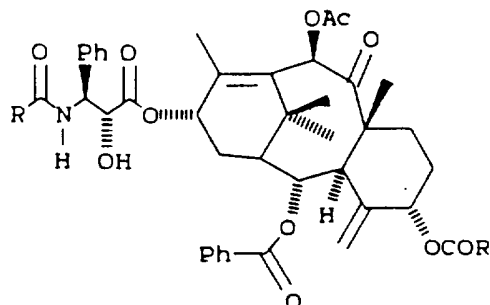


27

~~_____~~



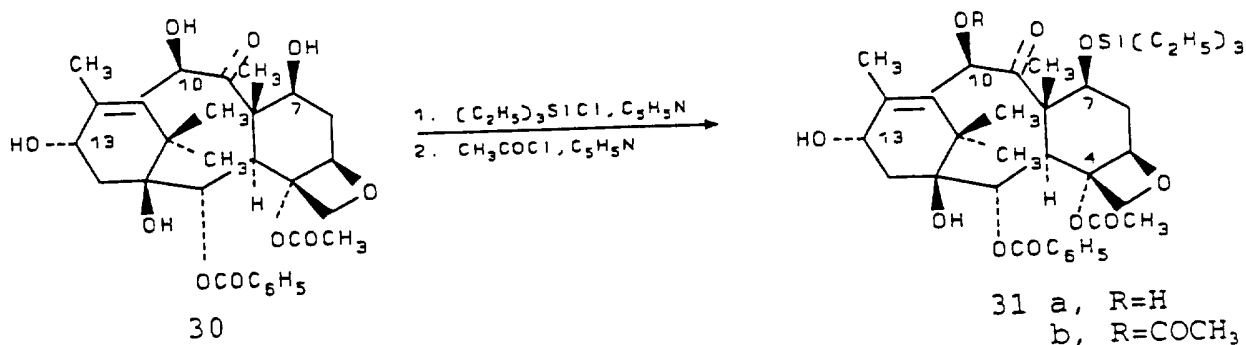
28



29

De acordo com o processo do presente invento, as oxazinoonas (1) são convertidas para os ésteres de β -amido na presença de um álcool e de um agente de ativação, preferivelmente uma amina terciária tal como trietilamina, diisopropil-etilamina, piridina, N-metil-imidazole e 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Por exemplo, as oxazinoonas (1) reagem com compostos que têm o núcleo tetracíclico de texano e um grupo hidroxilo em C13, na presença de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), para produzir substâncias que têm um grupo éster de β -amido em C13.

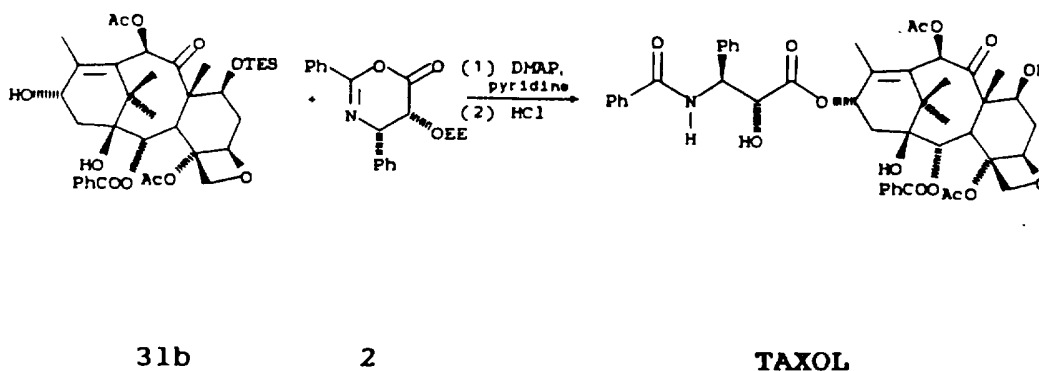
Mais preferivelmente, o álcool é 7-O-trietilsilil-bacatin III que pode ser obtido conforme descreveu Green, et al., em J.A.C.S. 111, 5917 (1988) ou por outras vias. Conforme o que está relatado em Green et al., o 10-desacetil-bacatin III é convertido para o 7-O-trietilsilil-bacatin III de acordo com o seguinte esquema de reação:



Sob as condições cuidadosamente optimizadas aí relatadas, o 10-desacetil-bacatin III reage com 20 equivalentes de $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiCl}$ a 23 °C sob uma atmosfera de árgon durante 20 horas na presença de 50 mL de piridina/mmol de 10-desacetil-bacatin III para se produzir o 7-trietilsilil-10-desacetil-bacatin III (31a) como produto de reacção com um rendimento de 84-86 % após purificação. O produto de reacção é em seguida acetilado com 5 equivalentes de CH_3COCl e 25 mL de piridina/mmol de (31a) a 0 °C sob uma atmosfera de árgon, durante 48 horas, para se produzir o 7-O-trietilsilil-bacatin III (31b) com um rendimento de 86 %. [Green, et al., em J.A.C.S. 111, 5917 e 5918 (1988)].

Conforme se mostra no seguinte esquema de reacção, pode fazer-se reagir o 7-O-trietilsilil-bacatin III (31b) com uma oxazinina do presente invento à temperatura ambiente para se produzir um intermediário de taxol em que os grupos hidroxilo de C-7 e C-2' estão protegidos com grupos de protecção trietilsililo e etoxietilo, respectivamente. Estes grupos são em seguida hidrolizados sob condições suaves de modo a não perturbar a

ligação éster ou os substituintes do taxol. A síntese do taxol a partir da oxazinina (2) é levada a cabo como se segue:



Ainda que o presente esquema esteja dirigido à síntese do taxol de produto natural, ele pode ser utilizado com modificações quer na oxazinona quer no álcool tetracíclico, que podem ser derivados de fontes naturais ou não naturais, para preparar outros taxóis sintéticos contemplados no âmbito do presente invento.

Alternativamente, pode ser convertida uma oxazinona (1) para o éster de β -amido na presença de um agente de activação e de um álcool diferente do 7-O-trietilsilil-bacatin III para se formar um intermediário de taxol. A síntese do taxol pode em seguida prosseguir utilizando o intermediário de taxol sob um esquema de reacção apropriado.

Os grupos alquilo de oxazinona, quer isolados quer com os vários substituintes anteriormente definidos, são, preferivelmente, alquilos inferiores que contêm de um até seis átomos de carbono na cadeia principal e até 15 átomos de carbono. Eles podem ser de cadeia linear ou ramificada e incluem metilo, etilo,



propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, arilo, hexilo e semelhantes.

Os grupos alcenilo da oxazinona, quer isolados quer com os vários substituintes anteriormente definidos, são, preferivelmente, alquilos inferiores que contêm de dois até seis átomos de carbono na cadeia principal e até 15 átomos de carbono. Eles podem ser de cadeia linear ou ramificada e incluem etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, arilo, hexenilo e semelhantes.

Os grupos alcinilo da oxazinona, quer isolados quer com os vários substituintes anteriormente definidos, são, preferivelmente, alcenilos inferiores que contêm de dois até seis átomos de carbono na cadeia principal e até 15 átomos de carbono. Eles podem ser de cadeia linear ou ramificada e incluem etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, arilo, hexinilo e semelhantes.

Os exemplos de alcanoóloxi de oxazinona incluem acetato, propionato, butirato, valerato, isobutirato e semelhantes. O alcanoóloxi mais preferido é o acetato.

As porções arilo de oxazinona descritos, quer isolados quer com os vários substituintes contêm desde seis até quinze átomos de carbono e incluem fenilo, α -naftilo ou β -naftilo, etc.. Os substituintes incluem alcanoxi, hidroxí, halogénio, alquilo, arilo, alcenilo, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, etc.. O fenilo é o arilo mais preferido.

Como anteriormente foi notado, os grupos R_2 e R_5 da oxazinona (1) podem ser $-OR_8$, em que R_8 é alquilo, acilo, cetil, etoxietilo ("EE"), 2,2,2-tricloroetoximetilo ou outros grupos de protecção de hidroxilo, tais como acetais e éteres, i.e., metoximetilo ("MOM"), benziloximetilo; ésteres, tais como acetatos; carbonatos, tais como metilcarbonatos; e semelhantes. Podem encontrar-se vários grupos de protecção para o grupo

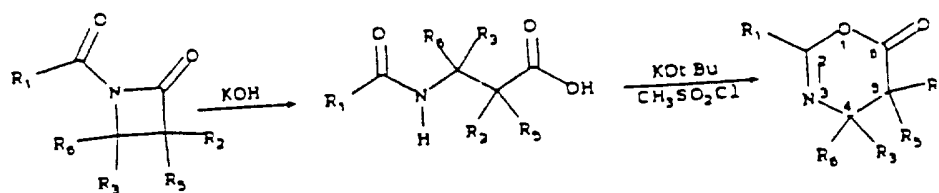
hidroxilo e a sua síntese em "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. W. Green, John Wiley and Sons, 1981. Os grupos de protecção de hidroxilo escolhidos deverão ser facilmente removidos sob condições que sejam suficientemente suaves de modo a não perturbar a ligação éster ou os substituintes do intermediário de taxol. Contudo, R_8 é, preferivelmente, etoxietilo ou 2,2,2-tricloetoximetilo e, mais preferivelmente, é etoxietilo.

Os valores preferidos dos substituintes R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 e R_8 da oxazinona são enumerados a seguir:

$R_1 = OR_7$	$R_1 = Ar$	$R_1 = p\text{-MeOPh}$	$R_1 = \text{alquilo}$	$R_1 = \text{alcenilo}$	$R_1 = \text{alcinilo}$	$R_1 = H$
$R_2 = OR_8$						
$R_3 = Ph$	$R_3 = Ar$	$R_3 = p\text{-MeOPh}$	$R_3 = \text{alquilo}$	$R_3 = \text{alcenilo}$	$R_3 = \text{alcinilo}$	$R_3 = H$
$R_5 = H$						
$R_6 = H$						
$R_7 = \text{alquilo}$	$R_7 = \text{alcenilo}$	$R_7 = \text{alcinilo}$	$R_7 = \text{arilo}$	$R_7 = \text{heteroarilo}$		
$R_8 = EE$	$R_8 = \text{alquilo}$	$R_8 = OCOR$	$R_8 = MOM$	$R_8 = Cl_3CCH_2OCH_2$		

Uma vez que a oxazinona (1) tem vários carbonos assimétricos, é conhecido pelos peritos na técnica que os compostos do presente invento que têm átomos de carbono assimétrico podem existir em formas diastereoméricas, racémicas ou opticamente activas. Todas estas formas são contempladas no âmbito e alcance deste invento. Mais especificamente, o presente invento inclui os enanteómeros, diastereómeros, misturas racémicas e outras suas misturas.

As oxazinonas (1) podem ser preparadas a partir de materiais prontamente disponíveis de acordo com o seguinte esquema de reacção:

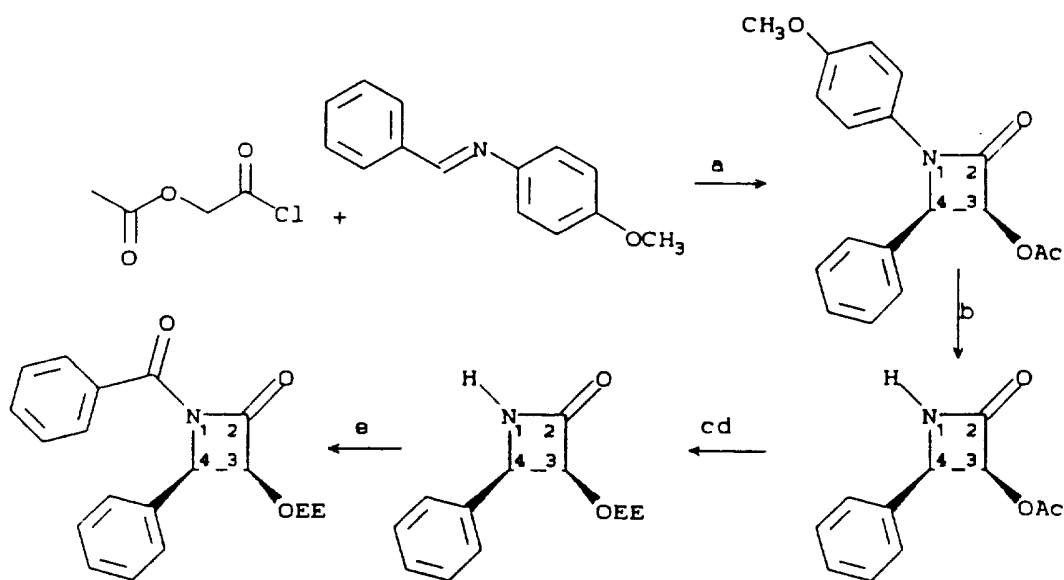


32

33

1

O ácido carboxílico (33) pode alternativamente ser preparado de acordo com o método descrito em Green, et al., em J.A.C.S. 111, 5917 (1988). As β -lactamas (32) podem ser preparadas a partir de materiais prontamente disponíveis, conforme está ilustrado no seguinte esquema de reacção em que R_1 e R_3 representam fenilo, R_5 e R_6 representam hidrogénio e R_2 representa $-\text{OR}_8$ com R_8 a representar etoxietilo:



no qual as letras a, b, c, d e e representam os reagentes:

- (a) trietilamina, cloreto de metileno - CH_2Cl_2 , 25 °C, 18 h;
- (b) 4 equivalentes de nitrato de amônio cérico, cianeto de metilo - CH_3CN , -10 °C, 10 min;
- (c) hidróxido de potássio - KOH, tetra-hidrofurano (THF), água - H_2O , 0 °C, 30 min;
- (d) éter etilvinílico, THF, ácido tolueno-sulfônico (cat.), 0 °C, 1,5 h;
- (e) metil-lítio - CH_3Li , éter, -78 °C, 10 min; cloreto de benzóilo, -78 °C, 1 h.

Os materiais de partida estão prontamente disponíveis. O cloreto de α -aciloxi-acetilo é preparado a partir do ácido glicólico e, na presença de uma amina terciária, ele é condensado ciclicamente com iminas preparadas a partir de aldeídos e p-metoxianilina para dar 1-p-metoxifenil-3-aciloxi-4-arylazetidín-2-onas.

O grupo p-metoxifenilo pode ser prontamente removido através de oxidação com nitrato de amónio cérico e o grupo aciloxi pode ser hidrolizado sob condições padrão familiares aos experientes na técnica para se produzirem 3-hidroxi-4-arylazetidín-2-onas.

O grupo 3-hidroxiilo pode ser protegido com uma variedade de grupos de protecção tais como o grupo 1-etoxietilo. Preferivelmente, a 3-hidroxi-4-arylazetidín-2-ona racémica é resolvida nos enantiómeros puros antes da protecção por cristalização dos ésteres 2-metoxi-2-(trifluorometil)-fenilacéticos correspondentes e só o enantiómero dextro-rotatório é utilizado na preparação do taxol. Em qualquer situação, a 3-(1-etoxietoxi)-4-fenilazetidín-2-ona pode ser convertida para a β -lactama (32) por tratamento com uma base, preferivelmente n-butil-lítio, e um cloreto de acilo a uma temperatura de -78°C ou inferior.

Os seguintes exemplos ilustram o invento.

EXEMPLO 1

Preparação da cis-2,4-difenil-5-(1-etoxietoxi)-4,5-di-hidro-1,3-oxazin-6-ona (2)

cis-1-p-Metoxifenil-3-acetoxi-4-fenilazetidín-2-ona

A uma solução de 962 mg (4,56 mmol) da imina derivada do benzaldeído e da p-metoxi-anilina e 0,85 mL (6,07 mmol) de trietilamina em 15 mL de CH_2Cl_2 a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionada gota a gota uma solução de 413 mg (3,04 mmol) de cloreto de α -acetilo em 15 mL de CH_2Cl_2 . A mistura de reacção foi deixada aquecer até $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante um período de 18 h. A mistura de reacção foi em seguida diluída com 100 mL de CH_2Cl_2 e a solução foi extractada com 30 mL de ácido clorídrico aquoso (HCl) a 10 %. A camada orgânica foi lavada com 30 mL de água e 30 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada para se produzir uma massa sólida. O sólido foi triturado com 50 mL de hexano e a mistura foi filtrada. O sólido que permaneceu foi recristalizado a partir de acetato de etilo/hexano para dar 645 mg (68 %) de cis-1-p-metoxifenil-3-acetoxi-4-fenilazetidín-2-ona na forma de cristais brancos, p.f. $163\text{ }^\circ\text{C}$.

cis-3-Acetoxi)-4-fenilazetidín-2-ona

A uma solução de 20,2 g de cis-1-p-metoxifenil-3-acetoxi-4-fenilazetidín-2-ona em 700 mL de acetonitrilo a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ foi lentamente adicionada uma solução de nitrato de amónio cérico em 450 mL de água durante um período de 1 h. A mistura foi agitada durante 30 min a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ e diluída com 500 mL de éter. A camada aquosa foi extractada com duas porções de 100 mL de éter e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com duas porções de 100 mL de água, duas porções de 100 mL de bissulfito de sódio

aquoso saturado, duas porções de 100 mL de bicarbonato de sódio aquoso saturado e concentradas para dar 19,5 g de um sólido. A recristalização do sólido a partir de acetona/hexano deu 12,3 g (92 %) de cis-3-acetoxi)-4-fenilazetidín-2-ona na forma de cristais brancos, p.f. 152-154 °C.

cis-3-Hidroxi-4-fenilazetidín-2-ona

A uma mistura de 200 mL de THF e 230 mL de solução aquosa 1 M em hidróxido de potássio a 0 °C foi adicionada uma solução de 4,59 g (22,4 mmol) de cis-3-acetoxi)-4-fenilazetidín-2-ona em 265 mL de THF via um funil de gotejamento durante um período de 40 min. A solução foi agitada a 0 °C durante 1 h e foram-lhe adicionados 100 mL de água e 100 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A mistura foi extractada com quatro porções de 200 mL de acetato de etilo e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e concentradas para dar 3,54 g (97 %) de cis-3-hidroxi-4-fenilazetidín-2-ona racémica na forma de cristais brancos, p.f. 147-149 °C. Este material foi resolvido nos seus enanteómeros por recristalização do seu éster 2-metoxi-2-(trifluorometil)fenilacético sólido a partir de acetona/hexano seguida por hidrólise $[\alpha]_D^{25}$ Hg 177°.

cis-3-(1-Etoxietoxi)-4-fenilazetidín-2-ona

A uma solução de 3,41 g (20,9 mmol) de cis-3-hidroxi-4-fenilazetidín-2-ona em 15 mL de THF a 0 °C foi adicionado 5 mL de éter etilvinílico e 20 mg (0,2 mmol) de ácido metano-sulfónico. A mistura foi agitada a 0 °C durante 20 min, diluída com 20 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extractada com três porções de 40 mL de acetato de etilo. As camadas combinadas de acetato de etilo foram secas sobre sulfato

de sódio e concentradas para dar 4,87 g (99 %) de cis-3-(1-etoxietoxi)-4-fenilazetidín-2-ona na forma de um óleo incolor.

cis-1-Benzoil-3-(1-etoxietoxi)-4-fenilazetidín-2-ona

A uma solução de 2,35 mg (10 mmol) de cis-3-(1-etoxietoxi)-4-fenilazetidín-2-ona em 40 mL de THF a -78 °C foi adicionado 6,1 mL (10,07 mmol) de uma solução 1,65 M de n-butil-lítio em hexano. A mistura foi agitada durante 10 min a -78 °C e foi-lhe adicionada uma solução de 1,42 g (10,1 mmol) de cloreto de benzoilo em 10 mL de THF. A mistura foi agitada a -78 °C durante 1 h, diluída com 70 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extractada com três porções de 50 mL de acetato de etilo. Os extractos combinados de acetato de etilo foram secos sobre sulfato de sódio e concentrados para dar 3,45 g de um óleo. A cromatografia do óleo sobre gel de sílica eluída com acetato de etilo/hexano deu 3,22 g (95 %) de cis-1-benzoil-3-(1-etoxietoxi)-4-fenilazetidín-2-ona na forma de um óleo incolor.

2R,3S-N-Benzoil-O-(1-etoxietil)-3-fenilisosserina

A uma solução de 460 mg (1,36 mmol) de cis-1-benzoil-3-(1-etoxietoxi)-4-fenilazetidín-2-ona em 20 mL de THF a 0 °C foi adicionado 13,5 mL de uma solução aquosa 1 M (13,5 mmol) de hidróxido de potássio. A mistura foi agitada a 0 °C durante 10 min e o THF foi evaporado. A mistura foi repartida entre 12 mL de uma solução aquosa 1 N de HCl e 30 mL de clorofórmio. A camada aquosa foi extractada com duas porções adicionais de 30 mL de clorofórmio. Os extractos de clorofórmio combinados foram secos sobre sulfato de sódio e concentrados para se produzirem 414 mg (86 %) de

2R,3S-N-benzoil-O-(1-etoxietil)-3-feniliso-serina [fórmula (33)
em que R₁ e R₃ representam fenilo e R₂ representa etoxietilo].

cis-2,4-Difenil-5-(1-etoxietoxi)-4,5-di-hidro-1,3-oxazin-6-ona
(2)

A uma solução de 416 mg (1,16 mmol) de 2R,3S-N-benzoil-
-O-(1-etoxietil)-3-fenilissoserina em 20 mL de THF foram adicionados 261 mg (2,33 mmol) de terc-butóxido de potássio sólido e a mistura foi agitada a 25 °C durante 30 min. Foi adicionada uma solução de 134 mg (1,16 mmol) de cloreto de metano-sulfonilo em 3,2 mL de THF e a mistura foi agitada a 25 °C durante 1,5 h. A mistura foi diluída com 80 mL de hexano e acetato de etilo e esta solução foi extractada com 20 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e 10 mL de água salgada. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada para dar 256 mg (65 %) de cis-2,4-difenil-5-(1-etoxietoxi)-4,5-di-hidro-1,3-oxazin-6-ona (2) na forma de um óleo incolor, $[\alpha]_{D}^{25} = -22^{\circ}$ (CHCl₃, c 1,55).

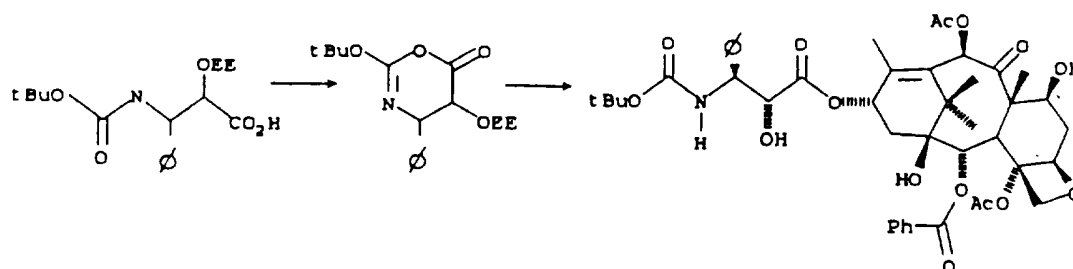
EXEMPLO 2Preparação de Taxol

A um pequeno recipiente de reacção foi adicionado 77 mg (0,218 mmol) de (-)-cis-2,4-difenil-5-(1-etoxietoxi)-4,5-di-hidro-1,3-oxazin-6-ona (2), 40 mg (0,057 mmol) de 7-O-trietilsilil-bacatin III, 6,9 mg (0,057 mmol) de 4-dimetilamino-piridina (DMAF) e 0,029 mL de piridina. A mistura foi agitada a 25 °C durante 12 h e diluída com 100 mL de acetato de etilo. A solução de acetato de etilo foi extractada com 20 mL de solução aquosa de sulfato de cobre a 10 %, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi filtrado através de um tampão de gel de sílica eluído com acetato de etilo. A cromatografia flash sobre gel de sílica eluída com acetato de etilo/hexano seguida por recristalização a partir de acetato de etilo/hexano deu 46 mg (77 %) de 2'-O-(1-etoxietil)-7-O-trietilsilil-taxol na forma de uma mistura ca. 2:1 de diastereómeros e 9,3 mg (23 %) de 7-O-trietilsilil-bacatin III. O rendimento com base no 7-O-trietilsilil-bacatin III consumido foi quantitativo.

Uma amostra de 5 mg de 2'-O-(1-etoxietil)-7-O-trietilsilil-taxol foi dissolvida em 2 mL de etanol e foi-lhe adicionado 0,5 mL de solução aquosa a 0,5 % de HCl. A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 h e diluída com 50 mL de acetato de etilo. A solução foi extractada com 20 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica eluída com acetato de etilo/hexano para se produzir 3,8 mg (ca. 90 %) de taxol, que era idêntico a uma amostra autêntica em todos os aspectos.

EXEMPLO 3

Preparação de N-Desbenzoil-N-tert-butoxicarbonil-taxol



2-terc-Butoxi-4-fenil-5-(1-etoxietoxi)-4,5-di-hidro-1,3-oxazin-6-ona

A uma solução de 409 mg (1,16 mmol) de N-terc-butoxi-carbonil-O-(1-etoxietil)-3-fenilisoserina (3) em 20 mL de THF foram adicionados 261 mg (2,33 mmol) de terc-butóxido de potássio sólido e a mistura foi agitada a 25 °C durante 30 min. Foi adicionada uma solução de 134 mg (1,16 mmol) de cloreto de metanossulfonilo em 3,2 mL de THF e a mistura foi agitada a 25 °C durante 1,5 h. A mistura foi diluída com 80 mL de hexano e acetato de etilo e esta solução foi extractada com 20 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e 10 mL de água salgada. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada para dar 235 mg (70 %) de 2-terc-butoxi-4-fenil-5-(1-etoxietoxi)-4,5-di-hidro-1,3-oxazin-6-ona na forma de um óleo incolor.

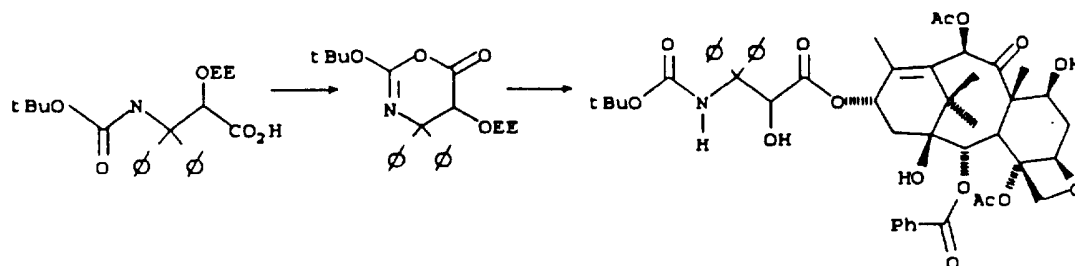
N-Desbenzoil-N-tert-butoxicarbonil-taxol

A um pequeno recipiente de reacção foi adicionado 73 mg (0,218 mmol) de 2-terc-butoxi-4-fenil-5-(1-etoxietoxi)-4,5-di-hidro-1,3-oxazin-6-ona, 40 mg (0,037 mmol) de 7-O-trietilsilil-bacatin III, 6,9 mg (0,037 mmol) de 4-dimetilamino-piridina (DMAP) e 0,029 mL de piridina. A mistura foi agitada a 25 °C durante 12 h e diluída com 100 mL de acetato de etilo. A solução de acetato de etilo foi extractada com 20 mL de solução aquosa de sulfato de cobre a 10 %, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi filtrado através de um tampão de gel de sílica eluído com acetato de etilo. A cromatografia flash sobre gel de sílica eluída com acetato de etilo/hexano seguida por recristalização a partir de acetato de etilo/hexano deu 44 mg (73 %) de N-desbenzoil-N-tert-butoxicarbonil-2'-(1-etoxietil)-7-O-trietilsilil-taxol na forma de uma mistura ca. 1:1 de diastereómeros e 9,3 mg (23 %) de 7-O-trietilsilil-bacatin III.

Uma amostra de 5 mg de N-desbenzoil-N-tert-butoxicarbonil-2'-(1-etoxietil)-7-O-trietilsilil-taxol foi dissolvida em 2 mL de etanol e foi-lhe adicionado 0,5 mL de solução aquosa a 0,5 % de HCl. A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 h e diluída com 50 mL de acetato de etilo. A solução foi extractada com 20 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica eluída com acetato de etilo/hexano para se produzir 3,8 mg (ca. 90 %) de N-desbenzoil-N-tert-butoxicarbonil-taxol.

EXEMPLO 4

Preparação de N-Desbenzoil-N-terc-butoxicarbonil-2'-(1-etoxietil)-3'-Fenil-taxol



2-terc-Butoxi-4,4-difenil-5-(1-etoxietoxi)-4,5-di-hidro-1,3-oxazin-6-ona

A uma solução de 497 mg (1,16 mmol) de N-terc-butoxi-carbonil-O-(1-etoxietil)-3,3-difenilisoserina (3) em 20 mL de THF foram adicionados 261 mg (2,33 mmol) de terc-butóxido de potássio sólido e a mistura foi agitada a 25 °C durante 30 min. Foi adicionada uma solução de 134 mg (1,16 mmol) de cloreto de metanossulfonilo em 3,2 mL de THF e a mistura foi agitada a 25 °C durante 1,5 h. A mistura foi diluída com 80 mL de hexano e acetato de etilo e esta solução foi extractada com 20 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e 10 mL de água salgada. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada para dar 243 mg (59 %) de 2-terc-butoxi-4,4-difenil-5-(1-etoxietoxi)-4,5-di-hidro-1,3-oxazin-6-ona na forma de um óleo incolor.

N-Desbenzoil-N-tert-butoxicarbonil-3'-fenil-taxol

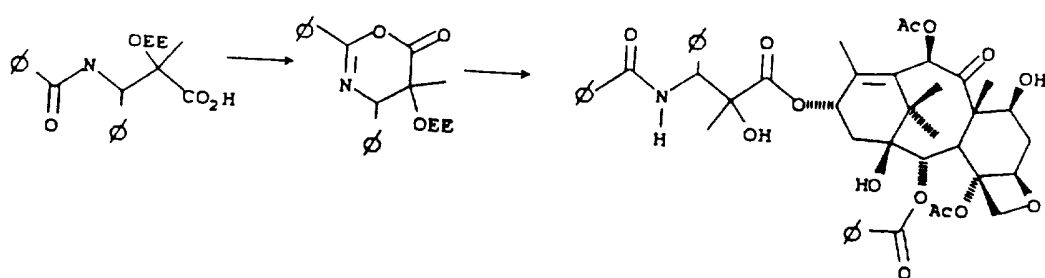
A um pequeno recipiente de reacção foi adicionado 90 mg (0,218 mmol) de 2-terc-butoxi-4,4-difenil-5-(1-etoxietoxi)-4,5-di-hidro-1,3-oxazin-6-ona, 40 mg (0,057 mmol) de 7-O-trietilsilil-bacatin III, 6,9 mg (0,057 mmol) de 4-dimetilamino-piridina (DMAP) e 0,029 mL de piridina. A mistura foi agitada a 25 °C durante 12 h e diluída com 100 mL de acetato de etilo. A solução de acetato de etilo foi extractada com 20 mL de solução aquosa de sulfato de cobre a 10 %, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O residuo foi filtrado através de um tampão de gel de sílica eluído com acetato de etilo. A cromatografia flash sobre gel de sílica eluída com acetato de etilo/hexano seguida por recristalização a partir de acetato de etilo/hexano deu 44 mg (66 %) de N-desbenzoil-N-tert-butoxicarbonil-2'-(1-etoxietil)-3'-fenil-7-O-trietilsilil-taxol na forma de uma mistura ca. 3:1 de diastereómeros.

Uma amostra de 5 mg de N-desbenzoil-N-tert-butoxicarbonil-2'-(1-etoxietil)3'-fenil-7-O-trietilsilil-taxol foi dissolvida em 2 mL de etanol e foi-lhe adicionado 0,5 mL de solução aquosa a 0,5 % de HCl. A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 h e diluída com 50 mL de acetato de etilo. A solução foi extractada com 20 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O residuo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica eluída com acetato de etilo/hexano para se produzir 4,0 mg (ca. 90 %) de N-desbenzoil-N-tert-butoxicarbonil-3'-fenil-taxol.

[Handwritten signature]

EXEMPLO 5

Preparação de 2,4-Difenil-5-(1-etoxietoxi)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazin-6-ona



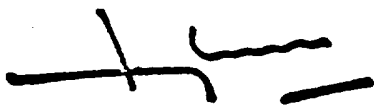
A uma solução de 430 mg (1,16 mmol) de N-benzóil-O-(1-etoxietil)-2-metil-3-fenilisoserina em 20 mL de THF foram adicionados 261 mg (2,33 mmol) de terc-butóxido de potássio sólido e a mistura foi agitada a 25 °C durante 30 min. Foi adicionada uma solução de 134 mg (1,16 mmol) de cloreto de metanossulfonilo em 3,2 mL de THF e a mistura foi agitada a 25 °C durante 1,5 h. A mistura foi diluída com 80 mL de hexano e acetato de etilo e esta solução foi extractada com 20 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e 10 mL de água salgada. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada para dar 270 mg (76 %) de 2,4-difenil-5-(1-etoxietoxi)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazin-6-ona na forma de um óleo incolor.

EXEMPLO 6Preparação de 3'-metil-taxol

A um pequeno recipiente de reacção foi adicionado 77 mg (0,218 mmol) de 2,4-difenil-5-(1-etoxietoxi)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazin-6-ona, 40 mg (0,057 mmol) de 7-O-trietilsilil-baccatin III, 6,9 mg (0,057 mmol) de 4-dimetilamino-piridina (DMAP) e 0,029 mL de piridina. A mistura foi agitada a 25 °C durante 12 h e diluída com 100 mL de acetato de etilo. A solução de acetato de etilo foi extractada com 20 mL de solução aquosa de sulfato de cobre a 10 %, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi filtrado através de um tampão de gel de sílica eluído com acetato de etilo. A cromatografia flash sobre gel de sílica eluída com acetato de etilo/hexano seguida por recristalização a partir de acetato de etilo/hexano deu 32 mg (53 %) de 2'-(1-etoxietil)-3'-fenil-7-O-trietilsilil-taxol na forma de uma mistura ca. 1:1 de diastereómeros.

Uma amostra de 5 mg de 2'-(1-etoxietil)-3'-metil-7-O-trietilsilil-taxol foi dissolvida em 2 mL de etanol e foi-lhe adicionado 0,5 mL de solução aquosa a 0,5 % de HCl. A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 h e diluída com 50 mL de acetato de etilo. A solução foi extractada com 20 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica eluída com acetato de etilo/hexano para se produzir 3,9 mg (ca. 90 %) de 3'-metil-taxol.

Tendo em vista o que foi referido anteriormente, verificar-se-á que os vários objectivos do invento são alcançados.



Como podem ser feitas várias alterações nas composições e processos anteriormente referidos sem afastamento do âmbito e alcance do invento, é pretendido que toda a matéria contida na memória descritiva anterior seja interpretada como ilustrativa e não com um sentido limitativo.

)

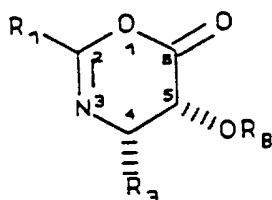
3

3

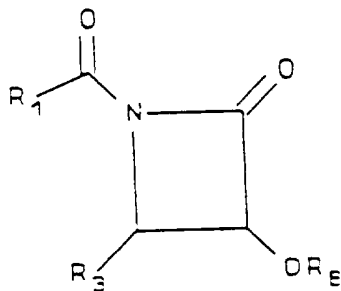
3

REIVINDICAÇÕES

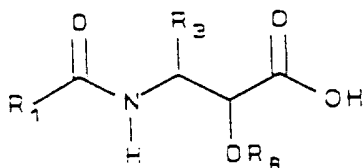
1ª.- Processo para a preparação de uma oxazinona que tem a fórmula de estrutura:



em que R₁ representa arilo, arilo substituído, heteroarilo, alquilo, alcenilo, alcinilo ou -OR₇, em que R₇ representa alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo ou heteroarilo; R₈ representa etoxietilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo ou outro grupo de protecção de hidroxilo; e R₃ representa hidrogénio, arilo, arilo substituído, heteroarilo, alquilo, alcenilo ou alcinilo; caracterizado por compreender os passos de reacção de uma β-lactama tendo a fórmula:



com uma base de hidróxido de modo a produzir-se um intermediário tendo a fórmula:



e reacção do intermediário com um alcóxido de potássio e um cloreto de sulfonilo de modo a produzir a oxazinona.

2ª.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o grupo de protecção de hidroxilo ser escolhido a partir do grupo constituído por acetais, éteres, ésteres e carbonatos.

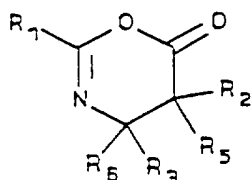
3ª.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o alcóxido de potássio ser terc-butóxido de potássio e o cloreto de sulfonilo ser cloreto de metano-sulfonilo.

4ª.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R_1 representar arilo, R_8 representar etoxietilo ou 2,2,2-tricloroetoximetilo e R_3 representar arilo.

5ª.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R_1 e R_3 representarem fenilo.

6ª.- Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por R_8 representar etoxietilo ou 2,2,2-tricloroetoximetilo.

7ª.- Processo para a preparação de um intermediário de taxol, caracterizado por compreender o contacto de um álcool com uma oxazinona que tem a fórmula de estrutura:





em que R_1 representa arilo, arilo substituído, heteroarilo, alquilo, alcenilo ou alcinilo ou $-OR_7$, em que R_7 é alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo ou heteroarilo; R_2 e R_5 são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, arilo substituído, heteroarilo ou $-OR_8$, em que R_8 é alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, heteroarilo, ou um grupo de protecção de hidroxilo; e R_3 e R_6 são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, arilo substituído e heteroarilo;

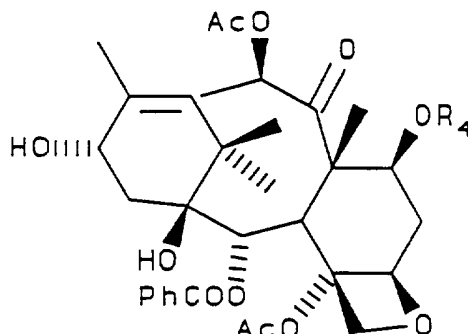
sendo o contacto dos referidos álcool e oxazinona levado a cabo na presença de uma quantidade suficiente de um agente de activação para provocar a reacção da oxazinona com o álcool para se formar um β -amido-éster que é adequado para utilização como intermediário na síntese de taxol.

8ª.- Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por arilo representar arilo C_{6-15} , alquilo representar alquilo C_{1-15} , alcenilo representar alcenilo C_{2-15} e alcinilo representar alcinilo C_{2-15} .

9ª.- Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o grupo de protecção de hidroxilo ser escolhido a partir do grupo constituído por acetais, éteres, ésteres e carbonatos.

10ª.- Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por R_1 representar arilo, R_2 representar $-OR_8$, com R_8 a representar etoxietilo ou 2,2,2-tricloroetoximetilo, e R_3 representar arilo.

11ª.- Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o álcool ter a fórmula de estrutura:



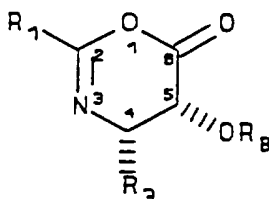
em que R_4 representa um grupo de protecção de hidroxilo, Ph representa fenilo e Ac representa acetilo.

12ª.- Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por R_4 ser escolhido de entre o grupo constituído por éteres, ésteres, carbonatos e grupos sililo.

13ª.- Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o agente de activação ser uma amina terciária.

14ª.- Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o agente de activação ser trietilamina, di-isopropiletilamina, piridina, N-metilimidazole ou 4-dimetilaminopiridina.

15ª.- Processo para a preparação de taxol, caracterizado por compreender o contacto de um álcool com uma oxazinona que tem a fórmula de estrutura:

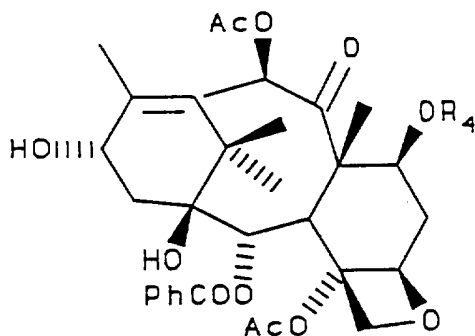


em que R_1 representa arilo, arilo substituído, heteroarilo, alquilo, alcenilo, alcinilo ou $-OR_7$, em que R_7 é alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo ou heteroarilo; R_8 representa etoxietilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo ou outro grupo de protecção de hidroxilo; e R_3 representa hidrogénio, arilo, arilo substituído, heteroarilo, alquilo, alcenilo ou alcinilo;

sendo o contacto dos referidos álcool e oxazinona levado a cabo na presença de uma quantidade suficiente de um agente de activação para provocar a reacção da oxazinona com o álcool para se formar um β -amido-éster que é adequado para utilização como intermediário na síntese de taxol e a conversão do referido intermediário para taxol.

16^a.- Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por arilo representar arilo C_{6-15} , alquilo representa alquilo C_{1-15} , alcenilo representa alcenilo C_{2-15} e alcinilo representa alcinilo C_{2-15} .

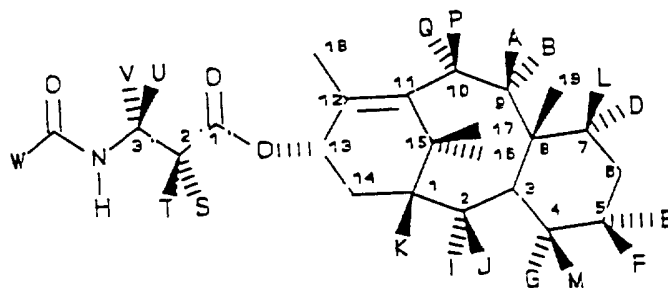
17^a.- Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por o álcool ter a fórmula de estrutura:



em que R_4 representa um grupo de protecção de hidroxilo, Ph representa fenilo e Ac representa acetilo.

18ª.- Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por o agente de activação ser uma amina terciária.

19ª.- Processo para a preparação de um taxol que tem a fórmula de estrutura:



em que

A e B representam independentemente hidrogénio ou alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior ou ariloíloxi, ou



A e B formam conjuntamente um oxo;

L e D representam independentemente hidrogénio ou hidroxí ou alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior, alcinoíloxi inferior ou ariloíloxi;

E e F representam independentemente hidrogénio ou alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior, alcinoíloxi inferior ou ariloíloxi; ou

E e F formam conjuntamente um oxo;

G representa hidrogénio ou hidroxí ou alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior, alcinoíloxi inferior ou ariloíloxi ou

G e M formam conjuntamente um oxo ou metileno; ou

G e M formam conjuntamente um oxirano ou

M e F formam conjuntamente um oxetano;

J representa hidrogénio, hidroxí ou alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior, alcinoíloxi inferior ou ariloíloxi ou

I representa hidrogénio ou hidroxí ou alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior, alcinoíloxi inferior ou ariloíloxi ou

I e J tomados conjuntamente formam um oxo; e

K representa hidrogénio, hidroxí ou alcenoíloxi inferior, alcenoíloxi inferior, alcinoíloxi inferior ou ariloíloxi e

P e Q representam independentemente hidrogénio ou alcanóíloxi inferior, alcenoíloxi inferior, alcinoíloxi inferior ou ariloíloxi; ou

P e Q formam conjuntamente um oxo;

S representa hidroxí;

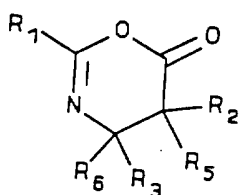
T representa hidrogénio;

U e V representam independentemente hidrogénio, hidroxí, alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, heteroarilo ou arilo substituído; e

W representa arilo, arilo substituído, heteroarilo, alquilo, alcenilo, alcinilo, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, ariloxi ou heteroariloxi;

caracterizado por compreender:

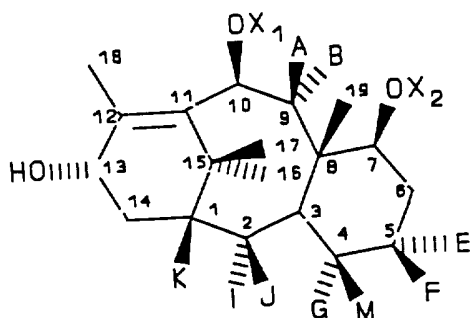
o contacto de uma oxazinona de fórmula de estrutura:



em que R_1 representa arilo, arilo substituído, heteroarilo, alquilo, alcenilo ou alcinilo ou $-OR_7$, em que R_7 é alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo ou heteroarilo; R_5 é hidrogénio; R_2 é

-OR_g, em que R_g é grupo de protecção de hidroxilo; e R₃ e R₆ são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, arilo substituído e heteroarilo;

com um álcool de fórmula de estrutura:



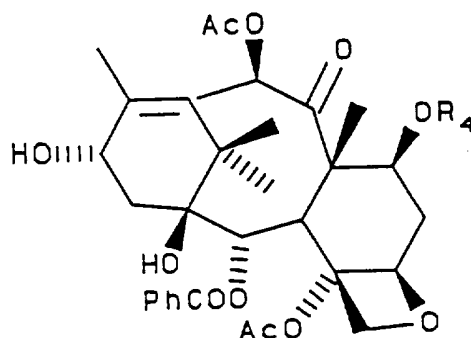
em que os referidos A, B, E, F, G, I, J, K, L e M são definidos do mesmo modo que anteriormente, e X₁ e X₂ são, independentemente, grupos de protecção de hidroxilo, sendo o contacto da referida oxazinona e do referido álcool levado a cabo na presença de uma quantidade suficiente de um agente de activação para provocar a reacção da oxazinona com o álcool para se formar um β-amido-éster que é adequado para utilização como um intermediário na síntese de taxol e a conversão do referido intermediário para taxol.

20ª.- Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por o referido agente de activação ser uma amina terciária.

21ª.- Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por o referido agente de activação ser trietilamina,

di-isopropiletilamina, piridina, N-metilimidazole ou 4-dimetilaminopiridina.

22^a.- Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por o referido álcool ter a fórmula de estrutura seguinte:



em que R₄ representa um grupo de protecção de hidroxilo, Ph representa fenilo e Ac representa acetilo.

23^a.- Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por R₁ e R₃ serem fenilo, e R₅ ser hidrogénio.

24^a.- Processo de acordo com a reivindicação 23, caracterizado por o referido agente de activação ser trietilamina, di-isopropiletilamina, piridina, N-metilimidazole ou 4-dimetilaminopiridina.

Lisboa, 13 de Novembro de 1990

JORGE CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10 - A 3^a
1200 LISBOA