(19) INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 600517 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D305/14 A A61K031/335 B
C07D407/12 B C07D409/12 B
C07D413/12 B C07F007/18 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1993.12.03

(30) *Prioridade:* 1992.12.04 US 985761
1993.09.28 US 128619

(43) *Data de publicação do pedido:*
1994.06.08

(45) *Data e BPI da concessão:*
2000.08.30

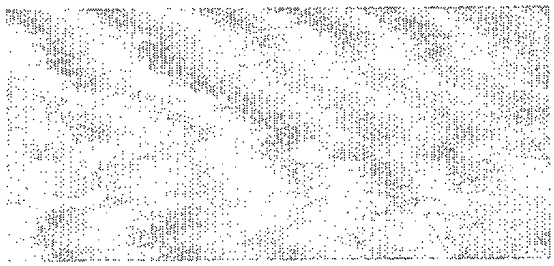
(73) *Titular(es):*
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
345 PARK AVENUE NEW YORK, N. Y. 10154 US

(72) *Inventor(es):*
JOHN KADOW US
SHU-HUI CHEN US
VITTORIO FARINA US
GREGORY ROTH US

(74) *Mandatário(s):*
JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PACLITAXEIS 6,7-MODIFICADOS

(57) *Resumo:*



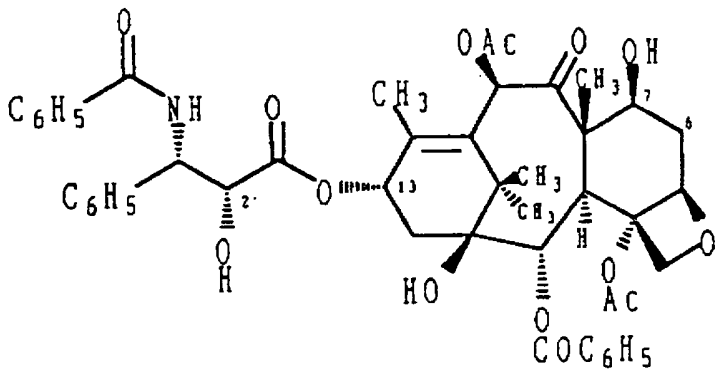
DESCRIÇÃO

"PACLITAXEIS 6,7-MODIFICADOS"

A presente invenção proporciona compostos com actividades antitumor.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O TAXOL® (paclitaxel) foi isolado pela primeira vez a partir da casca do tronco de Western Yew, Taxus brevifolia Nut. (Taxaceae) e tem a estrutura seguinte (com as posições (C)2'-, 6-, 7- e 13ª indicadas) :

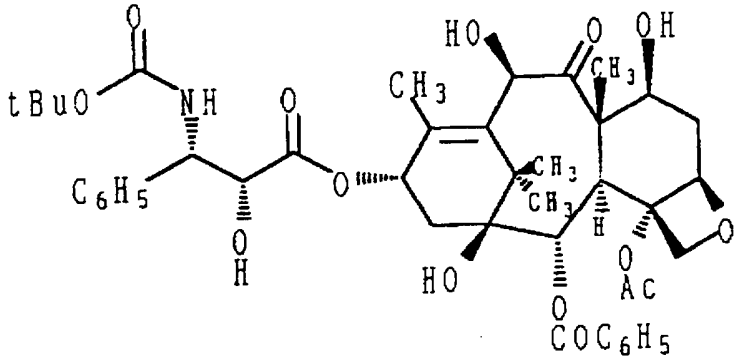


Foi recentemente aprovado para o tratamento do cancro dos ovários; estudos que envolvem os cancros da mama, do cólon e dos pulmões têm mostrado resultados promissores. Veja-se : D. K., e Donehower, R. C. Ann. Int. Med., 1989, 111, p 273.

O paclitaxel é único entre os fármacos antimicóticos na medida em que promove a associação de microtubulos estáveis a partir de tubulina mesmo sob condições de outro modo desfavoráveis. O fármaco liga-se aos microtubulos, estabilizando-os contra a despolimerização, interrompendo assim o equilíbrio tubulina-microtubulo e inibindo por consequência a mitose. O mecanismo de acção,

toxicologia, eficácia clínica, etc., do paclitaxel encontram-se descritos num certo número de artigos, tais como o artigo de Rowinsky et al. em *Taxol : A Novel Investigation Antimicrotubule Agent*, J. Natl. Cancer Inst., **82** : pp 1247 – 1259 (1990).

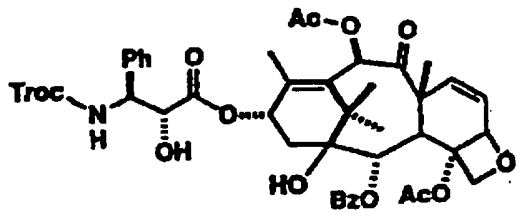
Desde a descoberta da sua eficácia significativa no tratamento do cancro, muitos laboratórios lançaram programas para obter análogos do paclitaxel na procura de melhores perfis farmacológicos. Fora de tais programas, por exemplo, foi a descoberta do Taxotere® de fórmula

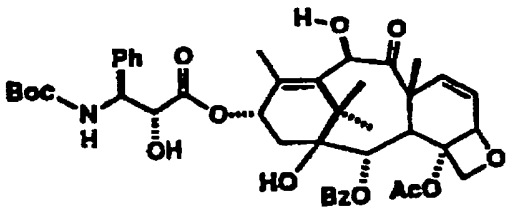


Veja-se, *Biologically Active Taxol Analogues with Deleted A-Ring Side Chain Substitutents and Variable C-2' Configurations*, J. Med. Chem., **34**, pp 1176 – 1184 (1991); *Relationships between the Structure of Taxol Analogues and Their Antimitotic Activity*, J. Med. Chem., **34**, pp 992 – 998 (1991).

A patente de invenção EP 0 253 738 descreve derivados do paclitaxel tendo um substituinte hidroxi em posição 7.

A patente de invenção WO 94/29288 descreve derivados do $\Delta^{6,7}$-paclitaxel, por exemplo



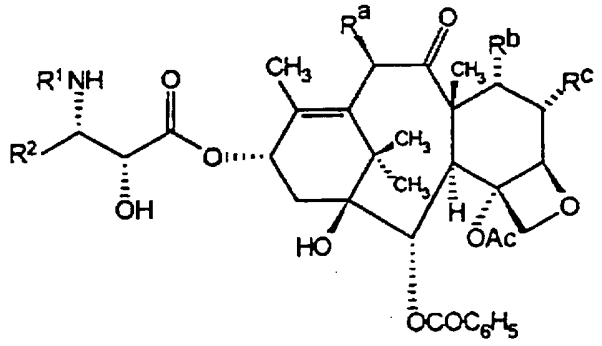


e o composto intermediário 7-desoxi-$\Delta^{6,7}$-bacatina III.

A presente invenção diz respeito a derivados do paclitaxel estruturalmente novos com actividades antitumor.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona derivados do paclitaxel de fórmula geral I



I

na qual

o símbolo R^1 representa um grupo de fórmula geral $-COR^z$ na qual o símbolo R^z representa um grupo de fórmula RO- ou R;

o símbolo R^2 representa um grupo alquilo C_{1-6}, alcenilo C_{2-6}, alcinilo C_{2-6},

cicloalquilo C_{3-6}, ou um radical de fórmula geral $-W-R^x$ na qual o símbolo W representa uma ligação, alcenodiilo C_{2-6}, ou $-(CH_2)_t-$, na qual o símbolo t representa um número compreendido entre um e seis; e o símbolo R^x representa um grupo naftilo, fenilo ou heteroarilo, e além disso o símbolo R^x pode ser eventualmente substituído por um a três grupos iguais ou diferentes escolhidos de entre alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halogéneo ou $-CF_3$;

o símbolo R^a representa um grupo de fórmula geral –OCOR, H, OH, -OR, $-OSO_2R$, $-OCONR^oR$, -OCONHR, $-OCOO(CH_2)_tR$, ou –OCOOR;

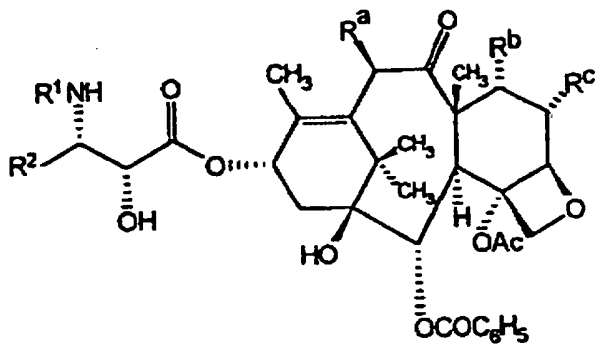
os símbolos R^b e R^c representam ambos um grupo hidroxi ou formam conjuntamente uma ligação com os átomos de carbono aos quais se encontram ligados; e

os símbolos R e R^o representam, cada um, independentemente, um grupo alquilo C_{1-6}, alcenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alcinilo C_{2-6} ou fenilo, eventualmente substituído por um a três grupos, iguais ou diferentes, escolhidos de entre alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halogéneo ou $-CF_3$, com a condição de serem excluídos os compostos N-desbenzoil-N-{[(2,2,2-tricloroetil)-oxi]-carbonil}-7-desoxi-$\Delta^{6,7}$-taxol e 10-desacetil-13-(N-Boc-β-fenil-isoserina)-7-desoxi-$\Delta^{6,7}$-bacatina III.

São também proporcionadas pela presente invenção formulações farmacêuticas (composições) e um processo para a preparação de formulações farmacêuticas para o tratamento de tumores de mamíferos com um composto de fórmula geral I.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona derivados do paclitaxel de fórmula geral I



I

na qual

o símbolo R^1 representa um grupo de fórmula geral $-COR^z$ na qual o símbolo R^z representa um grupo de fórmula RO- ou R;

o símbolo R^2 representa um grupo alquilo C_{1-6}, alcenilo C_{2-6}, alcinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, ou um radical de fórmula geral $-W-R^x$ na qual o símbolo W representa uma ligação, alcenodiilo C_{2-6}, ou $-(CH_2)_t-$, na qual o símbolo t representa um número compreendido entre um e seis; e o símbolo R^x representa um grupo naftilo, fenilo ou heteroarilo, e além disso o símbolo R^x pode ser eventualmente substituído por um a três grupos iguais ou diferentes escolhidos de entre alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halogéneo ou $-CF_3$;

o símbolo R^a representa um grupo de fórmula geral –OCOR, H, OH, -OR, $-OSO_2R$, $-OCONR^oR$, -OCONHR, $-OCOO(CH_2)_tR$, ou –OCOOR;

os símbolos R^b e R^c representam ambos um grupo hidroxi ou formam conjuntamente uma ligação com os átomos de carbono aos quais se encontram ligados; e

os símbolos R e R^o representam, cada um, independentemente, um grupo alquilo C_{1-6}, alcenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alcinilo C_{2-6} ou fenilo, eventualmente substituído por um a três grupos, iguais ou diferentes, escolhidos de entre alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halogéneo ou $-CF_3$, com a condição de serem excluídos os

compostos N-debenzoil-N-{[(2,2,2-tricloroetil)-oxi]-carbonil}-7-desoxi-$\Delta^{6,7}$-taxol e 10-desacetil-13-(N-Boc-β-fenil-isoserina)-7-desoxi-$\Delta^{6,7}$-bacatina III.

No presente pedido de patente de invenção, os números subscritos após o símbolo "C" definem o número de átomos de carbono que um grupo particular pode conter. Por exemplo, alquilo C_{1-6} refere-se a grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono e tais grupos incluem metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 3-metilpentilo, ou grupos alquilo similares; alcenilo C_{2-6} refere-se a grupos alcenilo de cadeia linear ou ramificada tais como vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, metalilo, 1,1-dimetilalilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, ou grupos similares; cicloalquilo C_{3-6} refere-se a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo; alcinilo C_{2-6} refere-se a grupos alcinilo de cadeia linear ou ramificada tais como etinilo, propargilo (2-propinilo), 1-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-hexinilo, 4-metil-2-pentinilo, e grupos similares; alcenodiilo C_{2-6} refere-se a grupos tais como etileno-1,2-diilo (vinileno), 2-metil-2-buteno-1,4-diilo, 2-hexeno-1,6-diilo, e grupos similares; alquiloxi C_{1-6} (alcoxi) refere-se a grupos alquiloxi de cadeia linear ou ramificada tais como metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, t-butoxi (t-butiloxi), n-pentiloxi, n-hexiloxi ou 3-metilpentiloxi, para nomear alguns; heteroarilo refere-se a um anel aromático pentagonal contendo pelo menos um heteroátomo escolhido de entre enxofre, oxigénio ou azoto, mas tendo até um átomo de enxofre, um átomo de oxigénio ou quatro átomos de azoto; heteroarilo refere-se igualmente a um anel aromático hexagonal que contém entre um e quatro átomos de azoto; e halogéneo refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo. Exemplos de heteroarilo

incluem tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxatriazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, e anéis similares. Azetidinona refere-se a azetidin-2-ona. No presente pedido de patente de invenção todos os símbolos uma vez definidos retêm o mesmo significado até que seja redefinidos.

A síntese do composto de fórmula geral I pode ser conseguida por uma ampla variedade de métodos. Os métodos de síntese, as descrições e os exemplos específicos que se seguem destinam-se unicamente a fins ilustrativos e não são construídos como limitativos de qualquer modo das vias para preparar os compostos da presente invenção por quaisquer outros métodos. Os processos descritos na presente memória descritiva podem ser modificados facilmente e/ou adaptados para preparar compostos adicionais de fórmula geral I não descritos especificamente.

Numa forma de realização, pode preparar-se um composto de fórmula geral Ia por um processo do esquema I. No esquema, quando se trata um composto de fórmula geral IIa com DAST, pode obter-se um composto de fórmula geral IIIa. A reacção com DAST pode ser conduzida numa ampla gama de solventes incluindo cloreto de metileno, tetra-hidrofurano (THF), éter dietílico, tolueno e qualquer combinação dos mesmos. Além do composto de fórmula geral IIIa, podem obter-se os compostos de fórmula IVa e Va como produtos secundários na reacção com DAST. Observou-se que se obtém a razão mais elevada de composto de fórmula geral IIIa para composto de fórmula geral IVa ou Va quando se realiza a reacção numa mistura de THF e éter dietílico. Por eliminação do grupo Cbz a partir do

composto de fórmula geral IIIa, obtém-se um composto de fórmula geral Ia.

Numa forma de realização mais geral do esquema II, quando se trata o composto de fórmula geral Ia com um agente redutor de éster tal como boro-hidreto de tetrabutilamónio, cinde-se redutivamente a cadeia lateral C-13 para se obter o composto de fórmula geral VIa. O composto de fórmula geral VIa pode ser acoplado com uma azetidinona de fórmula VII de uma maneira substancialmente igual à descrita na Fase (a) do Esquema IV (*vide infra*) para se obter um composto de fórmula geral VIII. Por remoção do grupo protector do radical hidroxi R^3, pode obter-se o composto de fórmula geral I^1.

Tal como utilizados na presente memória descritiva, os grupos protectores do radical hidroxi são radicais que podem ser utilizados para bloquear ou proteger a função hidroxi e são bem conhecidos dos especialistas na matéria. De preferência, os referidos grupos são aqueles que podem ser eliminados por processos de que não resulte qualquer destruição apreciável da porção remanescente da molécula. Exemplos de tais grupos protectores do radical hidroxi facilmente eliminàveis incluem cloroacetilo, metoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidrofuranilo, t-butilo, benzilo, p-nitrobenzilo, p-metoxibenzilo, difenilmetilo, triC_{1-6}alquilsililo, trifenilsililo, 1-etoxietilo e similares. Grupos protectores preferidos do grupo 2'-hidroxi do paclitaxel e um seu derivado são 1-etoxietilo, trietilsililo, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo e benziloxicarbonilo; um grupo ainda mais preferido é o grupo benziloxicarbonilo, o qual pode ser eliminado conveniente mediante hidrogenólise catalítica. Outros grupos protectores apropriados que podem ser utilizados

encontram-se descritos no Capítulo 2 de "Protecting Groups in Organic Synthesis", Segunda Ed,., de Theodora W. Greene e Peter G. M. Wuts (1991, John Wiley & Sons); a sua descrição é incorporada na presente memória descritiva a título de referência.

Numa outra forma de realização geral, faz-se reagir um composto de fórmula geral II com DAST tal como na Fase (a) do Esquema I para se obter um composto de fórmula geral III. Esquema III. Tal como utilizado na presente memória descritiva, o símbolo R^j representa –OCOR, -H, -OR, -OR^3, -OSO_2R, -$OCONR^oR$, -OCONHR, -$OCOO(CH_2)_tR$ ou –OCOOR. Por eliminação do(s) grupo(s) protector(es) do radical hidroxi R^3, obtém-se um composto de fórmula geral I^2.

Muitos dos compostos representados pela fórmula geral II são já conhecidos na especialidade ou podem ser obtidos facilmente utilizando processos conhecidos, com ou sem modificações mínimas. Por exemplo, pode preparar-se um composto de fórmula geral II na qual o símbolo R^j representa um átomo de hidrogénio pelos processos gerais descritos no pedido de patente de invenção PCT WO 93/06093 publicado em 1 de Abril de 1993, o qual é incorporado na presente memória descritiva a título de referência na sua integra.

Como outra ilustração, podem preparar-se facilmente compostos de fórmula geral II pelo processo do Esquema IV. Na Fase (a) do esquema, faz-se reagir azetidinona VII com um composto de fórmula geral X (um derivado de bacatina III), na qual o símbolo R^4 representa um grupo protector do radical hidroxi. A classe geral de azetidinonas de fórmula geral VII são bem conhecidas. A sua

síntese ou as sínteses dos seus precursores foram já referidas tal como por Holton no pedido de patente de invenção europeia nº 0 400 971 A2 publicada em 5 de Dezembro de 1990; por Holton nos pedidos de patente de invenção europeias nº 0 534 709 A1, 0 534 708 A1 e 0 534 707 A1, todos três publicados em 31 de Março de 1993; também por Holton no pedido de patente de invenção PCT nº WO 93/06079 publicado em 1 de Abril de 1993; por Ojima et al. em *Tetrahedron*, **48**, Nº 34, pp 6985 – 7012 (1992); *Journal of Organic Chemistry*, **56**, pp 1681 – 1683 (1991); e *Tetrahedron Letters*, **33**,. Nº 39, pp 5737 – 5740 (1992); por Brieva et al. em *J. Org. Chem.*, **58**, pp 1068 – 1075; por Palomo et al. em *Tetrahedron Letters*, **31**, Nº 44, pp 6429 – 6432 (1990); pedido de patente de invenção europeia Nº 552 041 publicado em 21 de Julho de 1993; e no nosso pedido de patente de invenção norte-americana ainda pendente nº 092.170 depositado em 14 de Julho de 1993 : todas as doze descrições são incorporadas na presente memória descritiva como referência na sua integra. Os processos que podem ser facilmente adaptados às variações a fim de produzir outras azetidinonas dentro do âmbito da fórmula geral VII, mas não especificamente descritos na presente memória descritiva nem nas doze referências anteriores ou referidas noutro lado, serão óbvios para um especialista na matéria.

Os pedidos de patente de invenção europeia nºs 0 400 971 A2, 0 534 709 A1, 0 534 708 A1 e 0 534 707 A1; e *Tetrahedron*, **48**, Nº 34, pp 6985 – 7012 (1992) e Tetrahedron Letters, **34**, Nº 26, pp 4149 – 4152 (1993) descrevem também processos em que se faz reagir a classe de azetidinonas de fórmula geral VII com o grupo (C)13-hidroxi de derivados de bacatina III ou um seu alcóxido metálico para

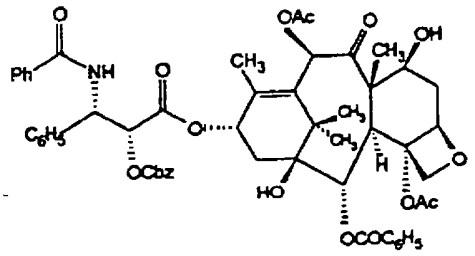
se obter análogos do paclitaxel com uma variedade de cadeias laterais (C)13. Na Fase (a) do Esquema IV, é vantajoso converter o grupo hidroxi no átomo de carbono (C)13 num alcóxido metálico antes do acoplamento. O catião metálico do referido alcóxido metálico é escolhido de preferência de entre metais do Grupo Ia ou IIa. A formação do alcóxido metálico desejado pode ser realizada fazendo reagir um composto de fórmula geral II com uma base de metal forte, tal como diisopropilamida de lítio, alquil-C_{1-6}-lítio, bis-(trimetilsilil)-amida de lítio, fenil-lítio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, hidreto de lítio, ou a base semelhante. Por exemplo, quando se deseja o alcóxido de lítio, pode fazer-se reagir um composto de fórmula geral II com n-butil-lítio no seio de um solvente inerte tal como um tetra-hidrofurano.

Um composto de fórmula geral X é ou conhecido na técnica ou pode ser facilmente obtido por processos conhecidos, com ou sem modificações menores. Por exemplo, um composto de fórmula geral X na qual o símbolo R^4 representa um grupo trietilsililo e o símbolo R^j representa um grupo acetiloxi encontra-se referido na patente de invenção norte-americana nº 4 924 011, concedida a Denis et al em 8 de Maio de 1990. Além disso, tal como no Esquema V, quando se faz reagir um composto de fórmula geral IX com RL, RC(=O)L, $R(CH_2)_tOC(=O)L$, ROC(=O)L, LSO_2R, $LCONR^oR$, LCONHR, O=C=N-R ou um seu derivado anidrido, em que o símbolo L representa um grupo eliminável típico tal como cloro, bromo, mesilo, trifluorometano-sulfonilo, ou tosilo, pode obter-se um composto de fórmula geral X^1, que se encontra dentro do âmbito da fórmula geral X. Tal como utilizado na presente memória descritiva, o símbolo R^m representa um grupo de

fórmula geral –OR, -OCOR, -OSO_2R, -OCONR°R, -OCONHR, -$OCOO(CH_2)_tR$ ou –OCOOR. É normalmente necessária uma base no processo do Esquema V para desprotonar inicialmente um protão a partir do grupo hidroxi C-10. Uma base particularmente útil para a Fase (a) é uma base forte tal como alquil-C_{1-6}-lítio, bis-(trimetilsilil)-amida de lítio, ou a base semelhante utilizada em uma quantidade de cerca de 1,1 equivalente. Conduz-se de preferência a desprotonação pela base no seio de um solvente aprótico, tal como tetra-hidrofurano, a baixa temperatura, normalmente compreendida na gama entre –40° e 0°C. A síntese de um composto de fórmula geral IX na qual o símbolo R^4 representa um grupo trietilsililo encontra-se descrita na patente de invenção norte-americana N° 4 924 011, concedida a Denis et al. em 8 de Maio de 1990. Os compostos de fórmula geral IX na qual o símbolo R^4 não representa um grupo trialquilsililo ou são conhecidos ou podem ser facilmente obtidos por processos óbvios para qualquer especialista na matéria.

Tal como ilustrado no Esquema VI, pode preparar-se um composto de fórmula geral I^3 fazendo reagir um composto de fórmula geral XIII com tetróxido de ósmio e 4-metilmorfolina-N-óxido (NMO) seguida pela eliminação do grupo protector do radical hidroxi R^3 a partir de um composto de fórmula geral XII.

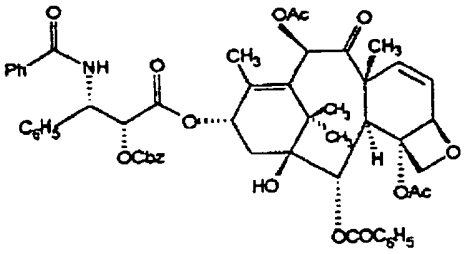
ESQUEMA I



IIa

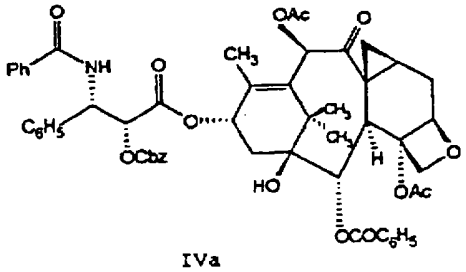
Fase (a)

DAST



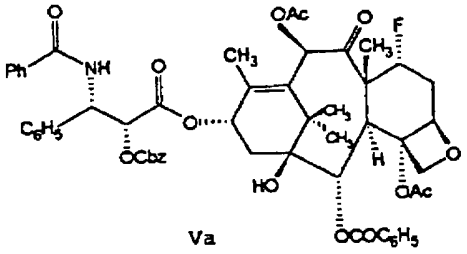
IIIa

+



IVa

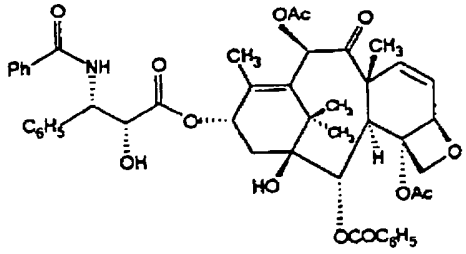
+



Va

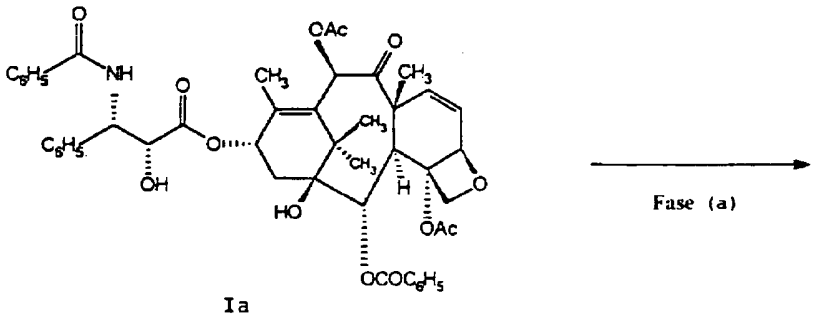
IIIa

Fase (b)

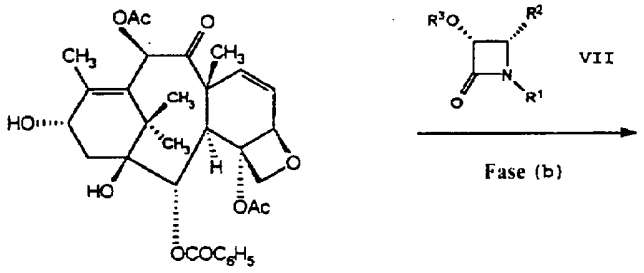


Ia

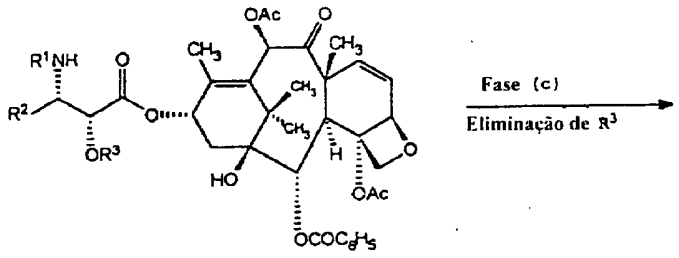
ESQUEMA II



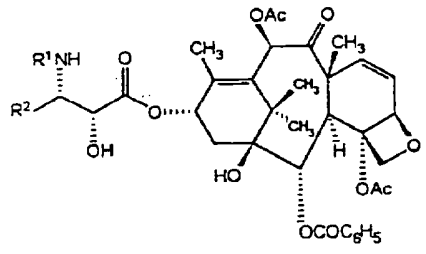
Ia



VIa

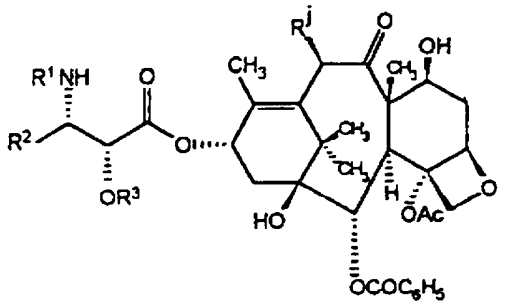


VIII

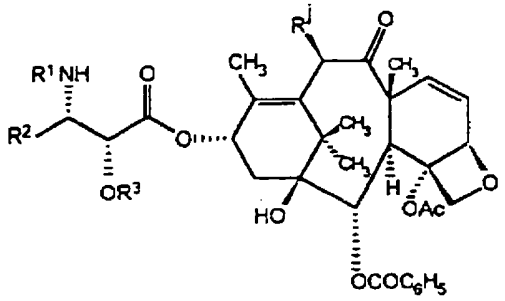


I1

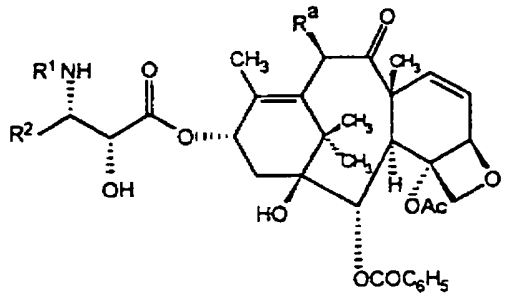
ESQUEMA III



II

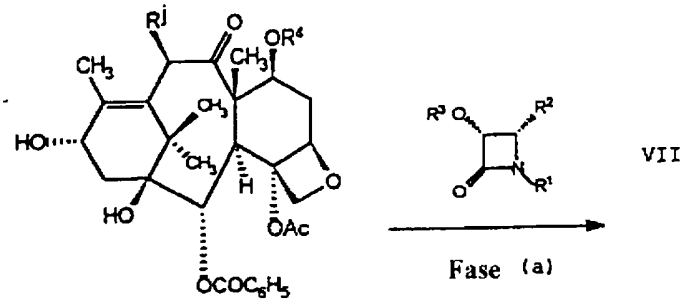


III

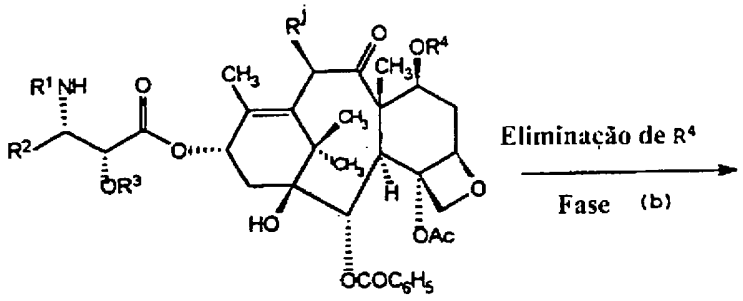


I²

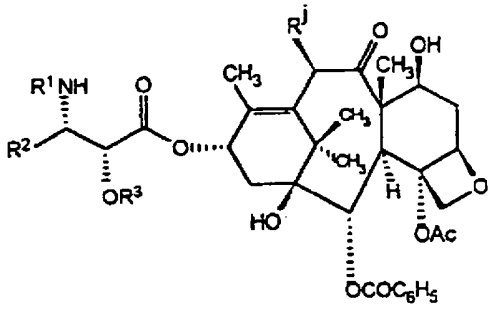
ESQUEMA IV



X

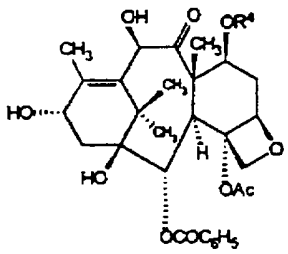


XI



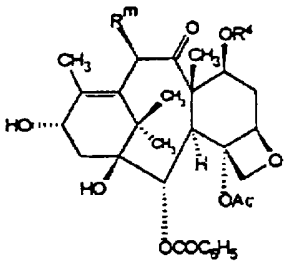
II

ESQUEMA V



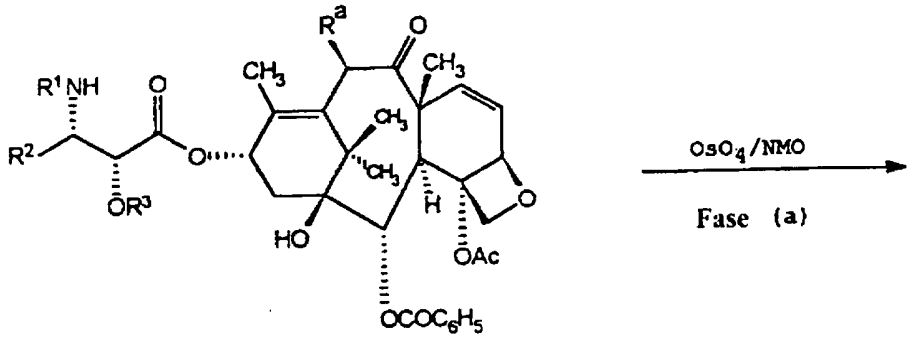
IX

$R^oRNC(=O)L$,
$RC(=O)L$, $ROC(=O)L$, RSO_2L,
$R(CH_2)_tOC(=O)L$, R-N=C=O, **ou** RL

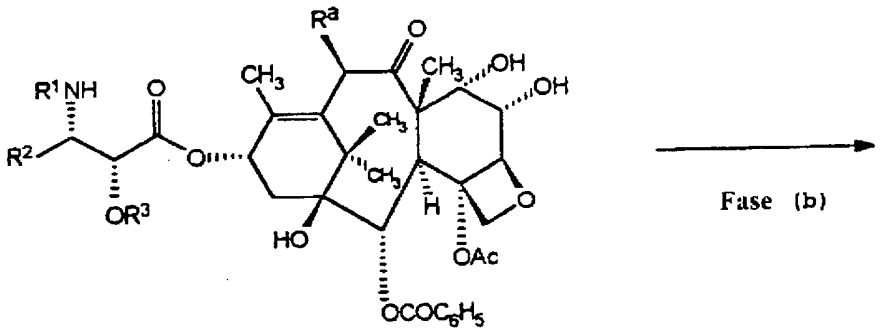


X^1

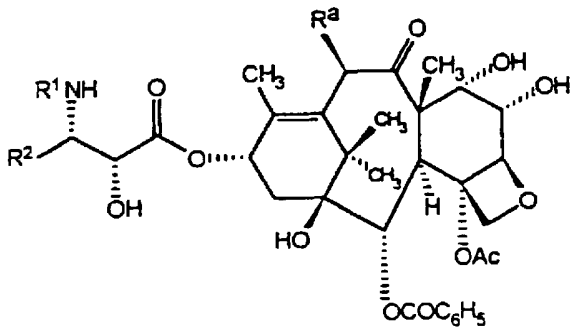
ESQUEMA VI



XIII



XII



I3

DESCRIÇÃO DE FORMAS DE REALIZAÇÃO ESPECÍFICAS

Julga-se que as fórmulas estruturais foram desenhadas no presente pedido de patente de invenção de modo a representarem da melhor maneira as estruturas dos compostos da presente invenção. Contudo, alguns compostos dentro do âmbito da invenção podem existir como outras formas tautoméricas, em que os átomos de hidrogénio são transpostos para outras partes das moléculas e as ligações químicas entre os átomos das moléculas são consequentemente rearranjadas. Deve entender-se que as fórmulas estruturais representam todas as formas tautoméricas, desde que elas possam existir.

Os exemplos específicos que se seguem ilustram a síntese de compostos representativos da presente invenção e não são construídos como limitativos da invenção na esfera ou no âmbito. Os processos podem ser adaptados a variações de modo a produzir compostos abrangidos pela presente invenção mas não especificamente descritos. Além disso, serão também evidentes para um especialista na matéria variações dos processos para produzir os mesmos compostos de uma maneira um tanto ou quanto diferente.

Todas as temperaturas são entendidas em graus Centígrados (C) quando não especificado. As características espectrais de ressonância magnética nuclear (RMN) referem-se aos desvios químicos (δ) expressos em partes por milhão (ppm) versus tetrametilsilano (TMS) como padrão de referência. A área relativa referida para os diversos desvios nos resultados espectrais de RMN do protão corresponde ao número de átomos de hidrogénio de um tipo funcional particular na molécula. A natureza dos desvios tal como para uma multiplicidade é referida como singuleto

largo (bs), dupleto largo (bd), tripleto largo (bt), quarteto largo (bq), singuleto (s), multipleto (m), dupleto (d), quarteto (q), tripleto (t), dupleto de dupletos (dd), dupleto de tripletos (dt), e dupleto de quarteto (dq). Os solventes utilizados para obter os espectros de RMN são DMSO-d_6 (perdeuterodimetilsulfóxido), D_2O (água deuterada), $CDCl_3$ (deuterocloroformio) e outros solventes deuterados convencionais. A descrição do espectro de infravermelhos (IV) inclui apenas os números de onda de absorção (cm^{-1}) tendo o valor de identificação do grupo funcional.

A Celite é uma marca registada da Johns-Manville Products Corporation para terra de diatomáceas.

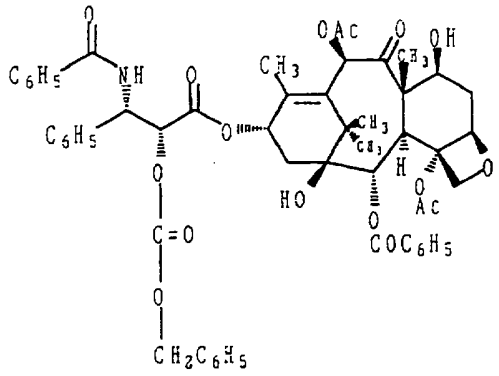
As abreviaturas utilizadas da presente memória descritiva são abreviaturas convencionais largamente utilizadas na especialidade. Algumas delas são :

MS	:	espectrometria de massa
HRMS	:	espectrometria de massa de alta resolução
DAST	:	trifluoreto de dietilamino-enxofre
Ac	:	acetilo
Ph	:	fenilo
Ar	:	arilo
DCI	:	ionização química de dessorção
R	:	rendimento
v/v	:	volume/volume
FAB	:	bombardeamento atómico rápido

NOBA	:	álcool m-nitrobenzílico
min	:	minuto(s)
h	:	hora(s)
tBu	:	butilo terciário
Cbz	:	benziloxicarbonilo
Bz	:	benzoílo
TES	:	trietilsililo

Exemplo1

2'-O-(Benziloxicarbonil)-paclitaxel (IIa)



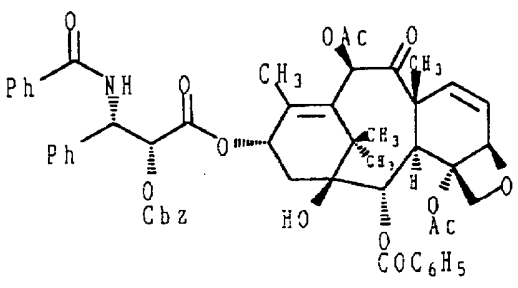
A uma solução agitada à temperatura ambiente de paclitaxel (150 mg, 0,176 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (93 µL, 0,534 mmol, 3 eq.) em CH_2Cl_2 anidro (4 mL) adiciona-se cloroformato de benzilo (75 µL, 0,525 mmol, 3 eq.) à temperatura ambiente. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 3 horas. Concentra-se a mistura reaccional até 2 mL em volume e purifica-se o produto numa coluna de gel de sílica, utilizando 1 : 1 de EtOAc/hexanos como eluente, para se obter 150 mg (0,152 mmol, R : 86 %) do composto do título, IIa,

sob a forma de um pó branco; P.F., 140 – 150ºC (decomposição); $[\alpha]_D^{20}$ –53,5° (c = 0,2, 95 % EtOH); RMN-^{1}H (300 MHz, acetona-d_6) δ ppm : 1,18 (3H, s, 17-H_3), 1,92 (3H, s, 16-H_3), 1,66 (3H, s, 10-H_3), 1,96 (3H, s, 18-H_3), 2,16 (3H, s, 10-OAc), 2,5 (3H, 4-OAc), 3,53 (1H, s, J = 5,89 Hz, 7-OH, permutado com D_2O), 3,85 (1H, d, J = 7,19 Hz, 3-H), 3,9 (1H, s, 1-OH, permutado com D_2O), 4,17 (2H, ABq, 20-H_2), 4,25 (1H, m, 7-H), 4,97 (1H, d, J = 9,56 Hz, 5-H), 5,19 (2H, ABq, O<u>C</u>$H_2C_6H_5$), 5,54 (1H, d, J = 5,5 Hz, 2'-H), 5,68 (1H, d, J = 7,13 Hz, 2-H), 6,01 (1H, dd, J = 5,5, 9,05 Hz, 3'-H), 6,17 (1H, bt, J = 9,0 Hz, 13-H), 6,42 (1H, s, 10-H), 7,28 - 7,69 (16H, m), 7,87 (2H, "d", J = 8 Hz, 3'-NHCO<u>Ph</u>), 8,14 (2H, "d", J = 8 Hz, 2-CO_2<u>Ph</u>), 8,55 (1H, d, J = 9,06 Hz, N<u>H</u>, modificado com D_2O); EM (FAB-NOBA/NaI+KI) m/e : 988 $(M+H)^+$, 1010 $(M+Na)^+$, 1026 $(M+K)^+$; IV (KBr) ν max : 3448, 1748 (C = O), 1726 (CONH), 1250 (C-O) cm^{-1}; UV (MeOH : H_2O, 1 : 1) λ max : 198 (ε 7,3 x 10^4), 230 nm (ε 2,7 x 10^4); HRMS calcd para $C_{55}H_{58}N0_{16}$ (MH+) : 988,3756, encontrada : 988,3766.

Anal. calcd para $C_{55}H_{57}NO_{16}.H_2O$: C, 65,67; H, 5,92; N, 1,40. Encontrada : C, 65,99; H, 5,64; N, 1,33.

Exemplo 2

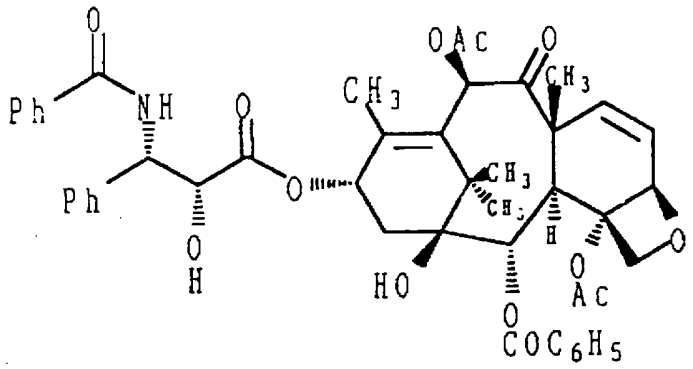
<u>2'-O-Benziloxicarbonil-6.7-desidropaclitaxel (IIIa)</u>



Dissolve-se 2'-O-(benziloxicarbonil)-paclitaxel (IIa) (514 mg, 0,521 mmol) em THF (3 mL) e Et_2O (6 mL). Arrefece-se esta solução até à temperatura de –78°C e adiciona-se gota a gota DAST (0,134 mL, 1,040 mmol). Agita-se a reacção à temperatura de -78°C durante 3 horas e deixa-se então à temperatura ambiente durante a noite. Uma vez completada a reacção, elimina-se parcialmente o solvente sob vazio e cromatografa-se o resíduo com 30 – 40 % de EtOAc em hexano para se obter 73 mg (R : 14,5 %) do produto desejado; RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) 6 ppm : 8,15 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 7,1 Hz, 2H) 7,63- 7,24 (m, 16H), 6,90 (d, perm., J = 9,3 Hz, 1H), 6,25 (bt, 1H) 6,21 (s, 1H) 6,05 (dd, J = 9,9 Hz, J_2 = 5,6 Hz, 1H) 5,96 (dd, J_1=9,9 Hz, J_2 = 2,7 Hz, 1H) 5,86- 5,82 (m, 2H)5,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H) 5,18 - 5,09 (m, 3H) 4,37 (AB q, J=8,2 Hz, 2H) 4,00 (d, J = 6,6 Hz, 1H) 2,48 - 1,12 (m, 21H, incluindo s a 2,44, 3H; 2,18, 3H; 1,86, 3H; 1,84, 3H; 1,23 3H; 1,13, 3H); RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) 6 ppm : 205,5, 169,5, 169,1, 167,8, 167,1, 167,0, 154,1, 141,9, 139,9, 136,8, 134,3, 133,7, 133,5, 132,0, 130,2, 129,2, 129,1, 128,9, 128,7, 128,4, 127,2, 126,6, 126,2, 81,2, 81,1, 78,8, 76,9, 76,3, 75,9, 75,7, 71,9, 70,7, 55,4, 52,7, 43,1, 41,4, 35,8, 26,4, 22,8, 22,1, 21,0, 20,8, 20,5, 14,5.

Exemplo 3

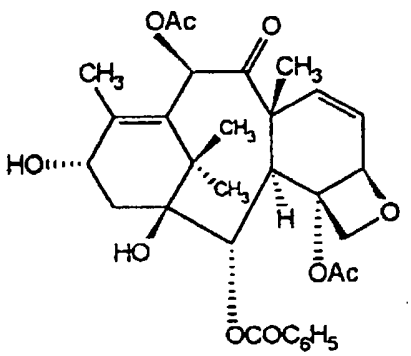
6,7-Desidropaclitaxel (Ia)



Dissolve-se 2'-O-benziloxicarbonil-6,7-desidropaclitaxel (IIIa) (19,6 mg, 0,020 mmol) em EtOAc (0,5 mL). Adiciona-se uma quantidade catalítica de Pd/C (6,4 mg, 10 %, 0,006 mmol) à solução anterior e submete-se a reacção a hidrogenólise à pressão atmosférica. Decorridas 4 horas, filtra-se a mistura, evapora-se o filtrado e purifica-se o produto bruto mediante cromatografia (eluído com 60 % de EtOAc em hexnao) para se obter 16,7 mg (R : 98,8 %) do composto desejado Ia; RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm : 8,14 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,73 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,71- 7,24 (m, 11H), 7,00 (d, perm., J = 9,0 Hz, 1H), 6,18 (m, 2H), 6,04 (dd, J_1=9,9 Hz, J_2=5,6 Hz, 1H), 5,86- 5,76 (m, 3H), 5,07 (d, J=5,6 Hz 1H), 4,75 (m, 1H), 4,35 (AB q, J=8,2 Hz, 2H), 3,97 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,53 (d, J=4,8 Hz, 1H), 2,37- 1,12 (m, 21H, incluindo s a 1,36, 3H; 2,21, 3H; 1,85, 3H; 1,71, 3H; 1,22, 3H; 1,13, 3H); RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ ppm : 205,3, 172,5, 169,7, 169,6, 167,9, 141,1, 139,9, 138,0, 133,9, 133,8, 133,7, 132,0, 130,2, 129,2, 129,0, 128,7, 2, 128,7, 128,3, 127,0, 126,9, 81,2, 78,6, 77,2, 76,4, 75,8, 75,5, 73,2, 72,2, 55,5, 54,8, 43,0, 41,6, 35,9, 26,4, 22,7, 21,6, 20,8, 20,3, 14,6; EM (FAB) : 836 (MH).

Exemplo 4

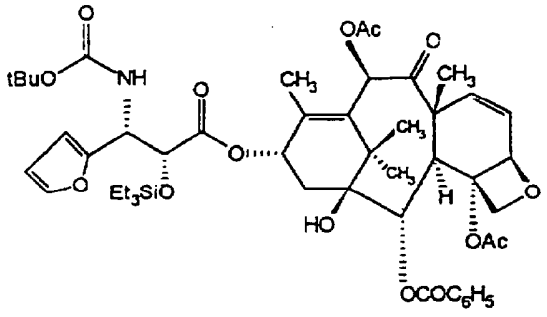
6,7-Desidrobacatina III (VIa)



Trata-se uma solução de 6,7-desidropaclitaxel (1,13 g, 1,35 mmol) em diclorometano / metanol a 2 % (60 mL) com boro-hidreto de tetrabutilamónio (694 mg, 2,70 mmol) e deixa-se a solução resultante sob agitação à temperatura ambiente durante 5 horas. Extingue-se a reacção mediante adição de 10 mL de cloreto de amónio aquoso saturado e seca-se a fracção orgânica ($MgSO_4$) e concentra-se. Cromatografa-se o produto bruto sobre gel de sílica (eluido com acetato de etilo a 10 % em hexanos) para se obter um sólido branco que se recristaliza então a partir de metanol (630 mg, R : 82 %); P.F. 224 – 230°C (dec.); RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,15 – 8,09 (m, 2H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,05 (dd, 1H, J = 6,0, 9,0 Hz), 5,86 (d, 1H, 12,0 Hz), 5,79 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 5,11 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,89 - 4,82 (m, 1H), 4,35 (ABq, 2H, J= 6,0, 36,0 Hz), 4,09 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 2,35 - 2,18 (m, 10H, incluindo singuletos a 2,26, 2,21), 2,01 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,10 - 1,07 (m, 6H); RMN-^{13}C (75,6 MHz, $CDC1_3$) : δ 205,4, 170,2, 169,5, 166,8, 145,3, 139,7, 133,5, 132,4, 129,9, 129,2, 128,5, 126,1, 81,1, 80,9, 78,9, 78,6, 76,3, 76,2, 75,3, 67,7, 55,4, 44,1, 42,5, 41,6, 38,9, 26,2, 22,6, 20,9, 20,7, 20,1, 14,8, 14,5.

Exemplo 5

6,7-desidro-2'-O-trietisilil-3'-(2-furil)-3'-N-desbenzoil-N-t-butoxicarbonilpaclitaxel (VIIIa)

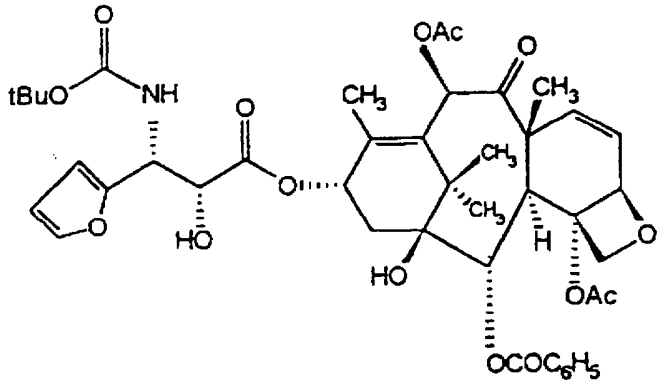


Lava-se uma solução de 6,7-desidrobacatina III (42 mg, 0,074 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (5 mL) com uma atmosfera inerte e arrefece-se até à temperatura de −55°C num banho de neve carbónica/acetona. A esta solução adiciona-se hexametildisilazano de lítio (solução 0,5 M em THF, 0,24 mL, 0,8 mmol) gota a gota por meio de uma seringa. Deixa-se a solução resultante de cor amarela pálida sob agitação durante 5 minutos e em seguida adiciona-se uma solução em tetra-hidrofurano (2 mL) de N-t-butoxicarbonil-4-(2-furil)-azetidinona racémica (VIIa) (130,8 mg, 0,35 mmol) no decurso de um intervalo de tempo igual a 5 minutos. Substitui-se então o banho de arrefecimento por um banho de gelo/salmoura e deixa-se a solução resultante sob agitação à temperatura de 0°C durante um período de uma hora. Extingue-se a reacção mediante adição de 2 mL de uma solução saturada de NH_4Cl, dilui-se então com 25 mL de acetato de etilo e lava-se com água (2 x 10 mL). Seca-se a fracção orgânica ($MgSO_4$) e concentra-se para se obter o produto desejado sob a forma de um óleo bruto incolor. Purifica-se o produto bruto sobre gel de sílica utilizando hexanos / acetato de etilo (7:3) como eluente. Este processo fornece o produto desejado sob a forma de um vidro incolor (59,5 mg, R : 86 %); RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,14 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 7,60 - 7 ,37 (m, 3H), 6,35 - 6,33 (m, 1H), 6,24 - 6,20 (m, 3H), 6,06 (dd, 1H, J= 6,0, 9,0 Hz), 5,87 - 5,84 (m, 2H), 5,30 (d, 2H, J= 6,0 Hz), 5,11 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 4,75 (s, 1H), 4,36 (ABq, 2H, J= 6,0, 39,0 Hz), 4,04 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 2,47 (s, 3H), 2,45 - 2,25 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,90 - 1,14 (m, 23H, incluindo singuletos a 1,86, 1,82, 1,34, 1,25, 20 1,14), 0,87 - 0,73 (m, 9H), 0,55 - 0,37 (m, 6H); RMN-^{13}C (75,6 MHz, $CDCl_3$) : δ 2,5,5, 171,1, 169,5, 166,9, 155,3, 152,0, 142,0, 141,8, 139,9, 133,6,

133,4, 130,1, 129,1, 128,6, 126,1, 110,6, 107,2, 81,2, 80,9, 80,1, 78,6, 76,5, 76,3, 75,9, 75,6, 72,3, 71,9, 55,4, 52,7, 43,0, 41,3, 35,6, 28,1, 26,0, 22,8, 21,9, 20,7, 20,3, 14,5, 6,4, 4,2.

Exemplo 6

6,7-Desidro-3'-(2-furil)-3'-N-desbenzoil-N-t-butoxicarbonilpaclitaxel (Ib)

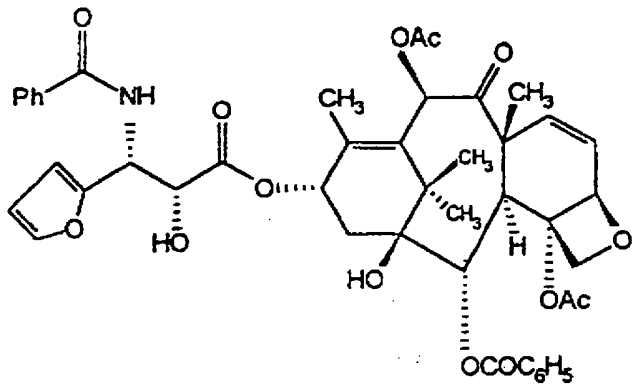


Arrefece-se uma solução de substrato protegido de 2'-O-sililo VIIIa (59,5 mg, 0,063 mmol) em acetonitrilo (2 mL) à temperatura de 0°C com um banho de gelo/salmoura. A esta solução adiciona-se HCl 1N (0,5 mL, 6 eq.) e deixa-se a reacção sob agitação durante 1 hora a essa temperatura. Evapora-se então o solvente sob vazio e distribui-se o resíduo entre 25 mL de acetato de etilo e 10 mL de água. Seca-se a fracção orgânica ($MgSO_4$) e concentra-se para se obter uma espuma branca. Purifica-se o produto bruto sobre gel de sílica utilizando CH_3CN a 10 % em CH_2Cl_2 como eluente. Isola-se o produto desejado sob a forma de uma espuma branca (46 mg, R : 88 %); RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,14 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,62 - 7,46 (m, 3H), 6,37 - 6,30 (m, 2H), 6,31 - 6,20 (m, 2H), 6,06 (dd, 1H, J = 6,0, 12,0 Hz), 5,87 - 5,83 (m, 2H), 5,35 - 5,23 (m, 2H), 5,10 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 4,70 (s, 1H), 4,37 (ABq, 2H, J = 9,0, 42,0 Hz), 4,02 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 3,31 (bs, 1H), 2,40 - 1,15 (m, 31H, incluindo singuletos a 2,40, 2,23, 1,85, 1,79, 1,35, 1,25, 1,15);

RMN-13C (75,6 MHz, $CDCl_3$) : δ 205,2, 169,4, 166,9, 142,3, 141,3, 139,7, 133,5, 130,0, 129,0, 128,5, 126,1, 110,5, 107,2, 81,1, 80,9, 78,5, 76,2, 75,7, 75,4, 72,2, 71,6, 55,3, 42,9, 41,4, 35,5, 28,0, 26,0, 2,5, 21,6, 20,6, 20,1, 14,4M HRMS Calculado para MH^- $C_{43}H_{52}NO_{15}$: 822,3337; Encontrada : 822,3364.

Exemplo 7

6,7-desidro-3'-(2-furil)-paclitaxel (Ic)



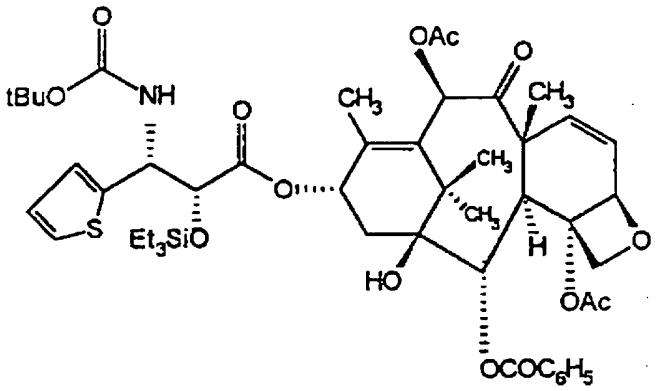
Lava-se uma solução de 6,7-de-hidrobacatina III (VIa) (191,4 mg, 0,33 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (5 mL) com uma atmosfera inerte e arrefece-se até à temperatura de −55°C em um banho de neve carbónica / acetona. A esta solução adiciona-se hexametildisilazano de lítio (solução 1M em hexano, 0,4 mL, 0,4 mmol) gota a gota através de uma seringa. Deixa-se a solução de cor amarela pálida resultante sob agitação durante 5 minutos, adiciona-se então uma solução de tetra-hidrofurano (2 mL) da (3R, 4S)-N-benzoíl-4-(2-furil)-azetidinona (VIIa') (150,0 mg, 0,4 mmol) no decurso de um período de 5 minutos. Substitui-se então o banho de arrefecimento por um banho de gelo/salmoura e deixa-se a solução resultante sob agitação à temperatura de 0°C durante um periodo de 1 hora. Extingue-se a reacção mediante adição de uma solução saturada de NH_4Cl (2 mL),

dilui-se então com 25 mL de acetato de etilo e lava-se com água (2 x 10 mL). Seca-se a fracção orgânica ($MgSO_4$) e concentra-se para se obter o 6,7-de-hidro-2'--O-trietilsilil-3'-(2-furil)-paclitaxel sob a forma de um óleo incolor bruto.

Arrefece-se uma solução do 6,7-de-hidro-2'-O-trietilsilil-3'-(2-furil)--paclitaxel bruto (189 mg) em acetonitrilo (2 mL) à temperatura de 0°C com um banho de gelo / salmoura. A esta solução adiciona-se HCl 1N (0,5 mL) e deixa-se a reacção sob agitação durante 1 hora a essa temperatura. Evapora-se então o solvente sob vazio e distribui-se o resíduo entre 25 mL de acetato de etilo e 10 mL de água. Seca-se a fracção orgânica ($MgSO_4$) e concentra-se para se obter uma espuma branca. Purifica-se o produto bruto sobre gel de sílica utilizando CH_3CN a 20 % em CH_2Cl_2 como eluente. Isola-se o produto do título sob a forma de uma espuma branca (140 mg, R : 51 %); RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,15 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 7,73 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 7,61 - 7,37 (m, 6H), 6,92 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 6,38 (d, 2H, J= 1,3 Hz), 6,21 (s, 2H), 6,06 (dd, 1H, J= 6,0, 9,0 Hz), 5,89 - 5,84 (m, 2H), 5,10 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 4,80 (dd, 1H, J= 3,0, 6,0 Hz), 4,36 (ABq, 2H, J= 9,0, 36,0 Hz), 4,01 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 3,58 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 2,43 - 1,74 (m, 17H, incluindo singuletos a 2,42, 2,22, 1,99, 1,86, 1,76), 1,23 - 1,10 (m, 6H, incluindo singuletos a 1,23, 1,14); RMN-^{13}C (75,6 MHz, $CDCl_3$) δ 205,1, 172,0, 169,6, 169,4, 166,9, 166,8, 150,7, 142,5, 141,0, 139,7, 133,8, 133,6, 133,2, 131,9, 130,0, 129,1, 128,5, 126,9, 126,1, 110,6, 107,8, 81,1, 81,0, 78,4, 76,3, 75,7, 75,4, 72,1, 71,5, 55,3, 50,0, 42,9, 41,5, 35,7, 26,9, 26,2, 22,5, 21,5, 20,6, 20,2, 14,4.

Exemplo 8

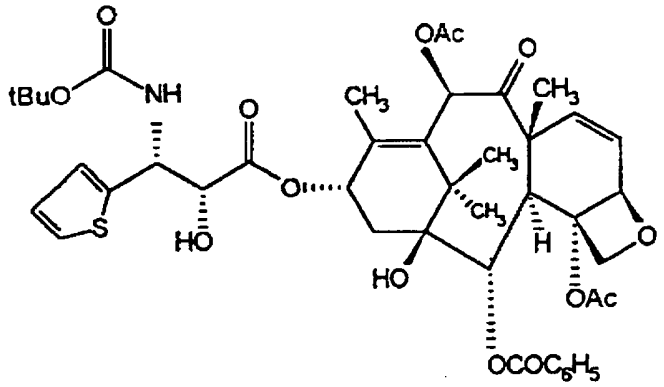
6,7-de-hidro -2'- O - trietilsilil - 3' - (2 - tienil)-3'-N-desbenzoíl-N-t-butoxicarbonil-paclitaxel (VIIIb)



Prepara-se o composto do título de maneira análoga como o composto VIIIa no Exemplo 5; RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,49 (t, 2H, J = 9,0 Hz), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 6,23 - 6,19 (m, 2H), 6,06 (dd, 1H, J= 3,0, 9,0 Hz), 5,87 - 5,84 (m, 2H), 5,52 - 5,40 (m, 2H), 5,10 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,55 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 4,38 (ABq, 2H, J= 9,0, 42,0 Hz), 4,03 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 2,47 - 2,20 (m, 8H, incluindo singuletos a 2,42, 2,22), 1,88 - 1,73 (m, 7H, incluindo singuletos a 1,86, 1,81), 1,43 - 1,14 (m, 15 H, incluindo singuletos a 1,32, 1,26, 1,14), 0,90 - 0,81 (m, 9H), 0,59 - 0,42 (m, 6H); RMN-13C (75,6 MHz, $CDC1_3$) : δ 205,4, 171,0, 169,5, 169,2, 166,9, 141,9, 139,9, 133,6, 133,4, 130,1, 129,1, 128,6, 126,8, 126,1, 124,6, 124,5, 81,2, 81,0, 80,1, 78,7, 76,2, 75,8, 75,7, 75,2, 71,2, 55,3, 53,7, 43,0, 41,3, 25 35,7, 28,1, 26,1, 22,9, 22,0, 20,7, 20,4, 14,5, 6,5, 4,4.

Exemplo 9

6,7-de-hidro -3'-(2-tienil)-3'-N-desbenzoíl-N-t-butoxicarbonilpaclitaxel (Id)



Obteve-se o composto do título por uma maneira análoga como o composto Ib no Exemplo 6; RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,49 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 6,99 - 6,96 (m, 1H), 6,22 - 6,19 (m, 2H), 6,04 (dd, 1H, J = 3,0, 10,0 Hz), 5,86 - 5,81 (m, 2H), 5,47 - 5,37 (m, 2H), 5,08 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 4,61 (dd, 1H, J = 2,1, 5,4 Hz), 4,35 (ABq, 2H, J= 8,1, 39,0 Hz), 4,00 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 3,56 - 3,53 (m, 1H), 2,37 - 2,20 (m, 8 H, incluindo singuletos a 2,37, 2,22), 1,98 - 1,72 (m, 7H, incluindo singuletos a 1,96, 1,86, 1,75), 1,39 - 1,14 (m, 15H, incluindo singuletos a 1,33, 1,24, 1,14); RMN-13C (75,6 MHz, $CDC1_3$) δ 205,2, 169,5, 169,4, 166,9, 154,9, 141,3, 139,8, 133,7, 133,6, 133,5, 130,1, 129,9, 129,1, 128,6, 126,9, 126,2, 125,3, 125,2, 81,1, 81,0, 80,3, 78,5, 76,3, 75,8, 75,5, 73,3, 72,3, 55,4, 52,7, 43,0, 41,5, 35,6, 28,1, 26,2, 22,6, 21,6, 20,7, 20,2, 14,4.

Exemplo 10

Preparação de hidrobenzamida, $PhCH(-N=CHPh)_2$

A um balão de três tubuladuras com a capacidade de 3 litros equipado com um agitador mecânico e um termómetro adiciona-se 1 L de NH_4OH concentrado (ca 30 %) (14,8 moles). Adiciona-se de uma só vez uma solução de

benzaldeído (265 g, 2,50 mol) em 500 mL de 2-propanol. Agitou-se vigorosamente a ca 22°C durante 43 horas. Filtrou-se a suspensão resultante e lavou-se o bolo do filtro com 1 litro de água. Após secagem sob vazio, obtiveram-se 242,4 g de hidrobenzamida sob a forma de um sólido branco (P.F. 100 – 102°C), para um rendimento de 97,4 %.

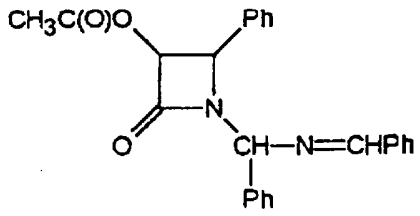
Pode seguir-se o processo anterior para preparar bis-iminas de fórmula geral $R^2CH(-N=CHR^2)_2$:

i.e. hidrofuramida (R^2 = 2-furilo)

hidrotienamida (R^2 = 2-tienilo)

Exemplo 11

(±)-cis-3-Acetiloxi-1-[(fenil)-(benzilidenimino)-metil]-4-fenilazetidin-2-ona (XIVa)



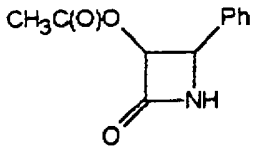
A um balão de fundo redondo de três tubuladuras com a capacidade de 1 litro equipado com um termómetro, agitador magnético e ampola de carga, adiciona-se hidrobenzamida (30,00 g, 100,5 mmol) e acetato de etilo (150 mL). Com agitação e sob uma atmosfera de árgon, arrefeceu-se a mistura reaccional até 5°C e adicionou-se trietilamina (16,8 mL, 121 mmol). Adicionou-se então gota a gota no decurso de 90 minutos uma solução de cloreto de acetoxiacetilo (12,4 mL, 116 mmol) em acetato de etilo (300 mL). Decorridas 16 horas a essa temperatura, deixou-se aquecer a mistura reaccional até 20°C (uma hora e meia) e transferiu-se para uma ampola de separação. Lavou-se a camada orgânica sucessivamente com

NH_4Cl aquoso (sat) (150 mL, 100 mL), $NaHCO_3$ aquoso (saturado) (120 mL) e 120 mL de salmoura. Para a finalidade de caracterização, pode isolar-se o composto do título neste estádio mediante secagem da fase orgânica sobre $MgSO_4$, filtração e eliminação do solvente sob vazio. Isto proporciona o composto desejado com um rendimento bruto quantitativo sob a forma de um vidro vermelho.

Pureza HPLC (área) : 87,9 % (1 : 1 mistura de diastereómeros); RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 8,45 (s, 1H, N=CH), 7,80 - 7,85 (m, 1H, Ph), 7,60 - 7,65 (m, 1H, Ph), 7,26 - 7,50 (m, 9H, Ph), 7,00 - 7,10 (m, 4H, Ph), 6,28 (s, 0,5H, NCHN), 6,23 (s, 0,5H, NCHN), 5,81 (d, J=4,8 Hz, 0,5 H, H-3), 5,76 (d, J = 4,8 Hz, 0,5H, H-3), 5,30 (d, J = 4,8 Hz, 0,5 H, H-4), 4,75 (d, J = 4,8 Hz, 0,5 H, H-4), 1,63 (s, 3H, CH_3CO); IV (KBr) : ν (cm-1=1763 (C=O), 1641 (C=N), UV (metanol) : λ max (nm) = 216, 252.

Exemplo 12

(±)-cis-3-Acetiloxi-4-fenilazetidin-2-ona (XVa)



Transfere-se cuidadosamente a solução do composto do Exemplo 11 em 500 mL de acetato de etilo a partir do anterior, sob corrente de árgon, para um frasco de Parr de 2,0 litros contendo paládio a 10 % sobre carvão activado (6,00 g). Trata-se esta mistura com hidrogénio (4 atm) durante 20 horas após o que se elimina o catalisador mediante filtração através de uma almofada de Celite. Suspende-se o bolo do filtro em acetato de etilo (200 mL), agita-se (10 minutos) e filtra-se.

Enxagua-se o bolo do filtro com acetato de etilo (100 mL) e reúnem-se os filtrados. Lava-se a camada orgânica com HCl a 10 % (300 mL) e filtram-se ambas as camadas através de uma ampola de vidro sinterizado para eliminar o precipitado branco (dibenzilamina•HCl) que se enxagua com acetato de etilo (100 mL). Separam-se as fases e lava-se a camada orgânica com uma outra porção de HCl a 10 % (200 mL). Voltam a extrair-se as lavagens reunidas de HCl a 10 % com acetato de etilo (200 mL) e lavam-se as camadas orgânicas reunidas com $NaHCO_3$ aquoso (saturado) (300 mL) e com 250 mL de salmoura. Seca-se a camada orgânica sobre $MgSO_4$, filtra-se e concentra-se sob vazio até um volume final de 75 mL. Arrefece-se esta mistura até 4°C e isola-se o produto precipitado mediante filtração. Lava-se o bolo do filtro com hexano (200 mL) para se obter 16,12 g (rendimento global 78,1 % a partir de hidrobenzamida) do composto do título sob a forma de agulhas brancas.

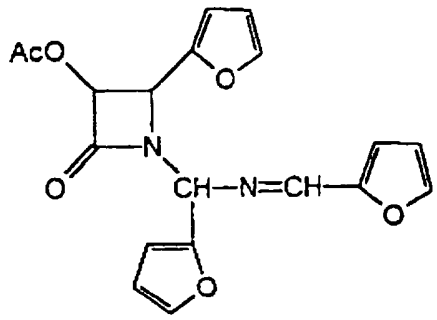
P.F. = 150 – 121°C; pureza HPLC (área) : 99,8 %; RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ = 7,30 – 7,38 (m, 5H, Ph), 6,54 (bs, permutável, 1H, NH), 5,87 (dd, J = 2,7, 4,7 Hz, 1H, H-3), 5,04 (d, J = 4,7 Hz, 1H, H-4), 1,67 (s, 3H, CH_3CO); IV (KBr) : ν (cm^{-1}) = 3210 (N-H), 1755, 1720 (C = O); KF : 0,17 %.

Análise calculada para $C_{11}H_{11}NO_3$: C, 64,38; H, 5,40; N, 6,83.

Encontrada : C, 64,07; H, 5,34; N, 6,77.

Exemplo 13

(±)-cis-3-Acetiloxi-1-[(2-furil) - (2-furilmetilenimino)-metil]-4-(2-furil)-azetidin-2--ona (XIVb)

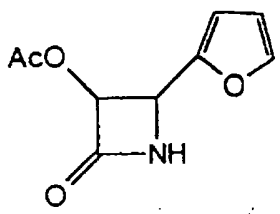


Prepara-se o composto do título de acordo com o processo descrito no Exemplo 11 com a excepção de se utilizar hidrofuramida em vez de hidrobenzamida e de se realizar a reacção numa escala de 18,6 mmol (vs 100 mmol). Assim, a hidrofuramida (5,00 g, 18,6 mmol), a trietilamina (3,11 mL, 22,3 mmol) e o cloreto de acetoxiacetilo (2,30 mL, 21,4 mmol) proporcionam 6,192 g (R : 90,4 %) do composto do título sob a forma de um xarope vermelho pálido.

Obtido como uma mistura a 1:1 de diastereómeros; RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 8,211 (s, 0,5H, N = CH), 8,208 (s, 0,5H, N = CH), 7,14 - 7,59 (m, 3H, furilo), 6,90 (d, J = 3,5 Hz, 0,5H, furilo), 6,83 (d, J = 3,5 Hz, 0,5H, furilo), 6,10 - 6,53 (m, 6H, furilo, NCHN), 5,90 (d, J=4,9 Hz, 0,5H, H-3), 5,86 (d, J = 4,8 Hz, 0,5H, H-3), 5,35 (d, J = 4,8 Hz, 0,5H, H-4), 4,90 (d, J = 4,9 Hz, 0,5H, H-4), 1,91 (s, 1,5H, CH_3CO), 1,88 (s, 1,5H, CH_3CO); IV (película) : ν (cm-1) = 1778, 1753 (C=O), 1642 (C=N); UV (metanol) : λ max (nm) = 220, 278.

Exemplo 14

(±)-cis-3-(Acetiloxi)-4-(2-furil)-azetidin-2-ona (XVb)

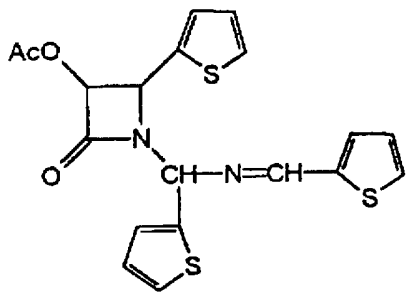


Prepara-se o composto do título de acordo com o processo descrito no Exemplo 12 com a excepção de se isolar o produto mediante cromatografia em camada fina preparativa (CCF) e de se realizar a reacção numa escala de 2,7 mmol com base na quantidade original de hidrofuramida. Assim, volta a dissolver-se o produto bruto do Exemplo 13 (1,00 g) em acetato de etilo (50 mL) e adiciona-se a 150 mg de paládio a 10 % sobre carvão activado. A purificação do sólido bruto mediante CCF preparativa (2 mm de gel de sílica, eluído com acetato de etilo / hexano a 1:1) proporciona 386 mg (65,8 % do rendimento global corrigido a partir de hidrofuramida) do composto do título sob a forma de um sólido amarelo. Cristalizou-se este último a partir de acetato de etilo / hexano.

P.F. = 118 – 199°C; pureza HPLC (área) : 99,4 %; RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 7,44 (t, J = 1,3 Hz, 2H, furilo), 6,39 (d, J = 1,3 Hz, 1H, furilo), 6,21 (bs, permutável, 1H, NH), 5,88 (dd, J = 2,2, 4,6 Hz, 1H, H-3), 5,05 (d, J = 4,6 Hz, 1H, H-4), 1,92 (s, 3H, CH_3CO); IV (KBr) : ν (cm^{-1}) = 3203 (N-H), 1756, 1726 (C=O); UV (metanol) : λ max (nm) = 222.

Exemplo 15

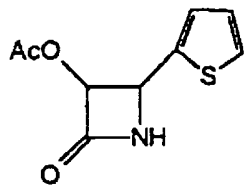
(±)-cis-3-Acetiloxi-1-[(2-tienil)-(2-tienilmetilenimino)-metil]-4-(2-tienil)-azetidin-2-ona (XIVc)



Prepara-se o composto do titulo de acordo com o processo descrito no Exemplo 11 com a excepção de se utilizar a hidrotienamida em vez da hidrobenzamida. Deste modo, a hidrotienamida (30 g, 94,7 mmol), a trietilamina (15,84 mL, 114 mmol) e o cloreto de acetoxiacetilo (11,6 mL, 108 mmol) proporcionam o composto do titulo sob a forma de um óleo viscoso. O produto obtido continha uma mistura de diastereómeros. RMN-^{1}H ($CDCl_3$) : δ 8,52 (s, 1H), 8,502 (s, 1H), 7,51 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,16 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,81 – 6,74 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,85 (m, 2H), 5,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

Exemplo 16

(±)-cis-3-(acetiloxi)-4-(2-tienil)-azetidin-2-ona (XVc)

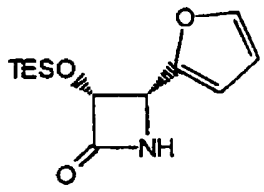


Adiciona-se uma solução aquosa a 70 % de ácido acético (0,35 mL de ácido acético glacial e 0,15 mL de água) de uma só vez a uma solução agitada de composto XIVc (0,431 g, 1,03 mmol) em diclorometano (2,93 mL) a 25°C. Aquece-se a mistura reaccional a refluxo e agita-se durante 2 horas e meia. Dilui-se a reacção com 50 mL de diclorometano e lava-se então com duas porções de 75 mL de bicarbonato de sódio aquoso saturado e em seguida com uma porção de 50 mL de salmoura saturada. Concentra-se o extracto orgânico sob vazio para se obter um óleo

castanho, dissolve-se na quantidade mínima de diclorometano e coloca-se então sobre uma coluna de gel de sílica medindo 4" por 0,5". A eluição utilizando um gradiente de 10 a 60 % de EtOAc em hexano proporciona subprodutos menos polares e em seguida o composto do título (0,154 g, R : 75 %) sob a forma de um sólido branco. RMN-^{1}H ($CDCl_3$) : δ 7,.32 (dd, J = 4,7 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,75 (bs, 1H), 5,86 (dd, J = 4,6, 2,7 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H); RMN-^{13}C ($CDCl_3$) : δ 169,3, 165,5, 138,4, 127,1, 127,07, 126,2, 78,3, 54,0, 20,0.

Exemplo 17

(±)-cis-3-Trietilsililoxi-4-(2-furil)-azetidin-2-ona (XVIa)

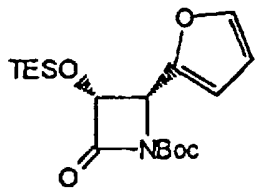


Agita-se acetoxi-lactama XVb (3,78 g, 19,4 mmol) em 60 mL de metanol com K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) durante 90 minutos, neutraliza-se a solução com Dowex 50W-X8 e filtra-se. Concentra-se o filtrado e dissolve-se o resíduo em 80 mL de THF anidro e agita-se à temperatura de 0°C com imidazol (1,44 g, 21,2 mmol) e TESCl (cloreto de trietilsililo 3,4 mL, 20,2 mmol) durante 30 minutos. Dilui-se a solução com acetato de etilo e lava-se com salmoura, seca-se sobre $MgSO_4$ e concentra-se. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica (eluindo com hexano / acetato de etilo a 3:1) para se obter 4,47 g (R : 86 %) do composto do título sob a forma de um óleo incolor; IV (película) 3276 (largo), 1768, 1184, 732 cm^{-1}; RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,38 (s, 1H), 6,39 (bs, 1H), 6,35 (s, 2H), 5,05 (dd, J =

4,6, 2,3 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 0,82 (t, J = 8,5 Hz, 6H), 0,50 (dq, J = 8,5, 1,8 Hz, 9H); RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75,5 Hz) δ 169,6, 150,4, 142,6, 110,5, 109,1, 79,6, 53,2, 6,4, 4,4; FABMS (DCI) M+H calculado para $C_{13}H_{21}NO_3Si$: 268, Encontrado : 268.

Exemplo 18

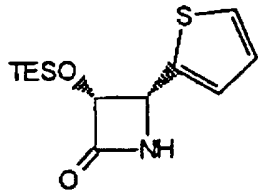
(±)-cis-3-Trietilsililoxi-4-(2-furil)-N-t-butoxicarbonilazetidin-2-ona (VIIa)



Agita-se a azetidinona XVIa (2,05 g, 7,7 mmol) em 30 mL de diclorometano à temperatura de 0°C com diisopropiletil-amina (1,5 mL, 8,6 mmol) e dicarbonato de di-t-butilo (2,0 g, 9,2 mmol) além de uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP). Dilui-se a solução com diclorometano e lava-se com salmoura, seca-se sobre $MgSO_4$ e concentra-se. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica (eluído com hexano / acetato de etilo a 8:1) para se obter 2,0 (R : 70 %) do composto do título sob a forma de um sólido ceroso; IV (KBr) 1822, 1806, 1712, 1370, 1348, 1016 cm^{-1}; RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,38 (m, 1H), 6,34 (m, 2H), 5,04 (ABq, J = 12,4, 5,5 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,82 (t, 9H), 0,50 (m, 6H); RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75,5 Hz) δ 165,7, 148,0, 147,7, 142,8, 110,5, 109,7, 83,4, 77,4, 56,0, 27,8, 6,3, 4,4; DCIMS M+H calculada para $C_{18}H_{29}NO_5Si$: 368, Encontrada : 368.

Exemplo 19

(±)-cis-3-Trietilsililoxi-4-(2-tienil)-azetidin-2-ona (XVIb)



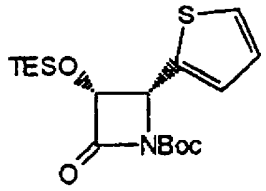
Dissolve-se uma solução de 3-acetoxi-lactama XVc (2,5 g, 11,8 mmol) em metanol (10 mL) e trata-se com 10 mL de bicarbonato de sódio aquoso saturado e deixa-se a suspensão resultante sob agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. Dilui-se então a reacção com 20 mL de acetato de etilo e lava-se com 15 mL de água. Volta a extrair-se a fracção aquosa diversas vezes com acetato de etilo e secam-se as fracções orgânicas reunidas ($MgSO_4$) e concentram-se para se obter um sólido amarelo (R : 1,7 g). Dissolve-se o material bruto em 20 mL de tetra--hidrofurano anidro e arrefece-se a solução à temperatura de 5°C com um banho de gelo/água. Adiciona-se então imidazol (752 mg, 1,1 eq). Após agitação durante 5 minutos adiciona-se gota a gota trietilclorosilano (1,85 mL, 1,1 eq). Deixa-se a suspensão resultante sob agitação durante 3 horas a essa temperatura; em seguida eliminam-se os sólidos mediante filtração. Lava-se a fracção orgânica com água (2 x 20 mL), seca-se então ($MgSO_4$) e concentra-se. Purifica-se o produto bruto mediante cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluída com hexanos / acetato de etilo a 7:3) para se obter o produto desejado sob a forma de um sólido incolor (1,5 g, R : 45 %). P.F. 70 – 71°C; RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,32 – 7,30 (m, 1H); 7,05 – 6,98 (m, 2H), 5,06 – 5,05 (m, 2H), 0,82 (t, 9H, J = 8 Hz), 0,55 – 0,46 (m, 6H); RMN-^{13}C (75,6 MHz, $CDCl_3$) : δ 169,1, 139,7, 126,5, 126,4, 125,8, 79,4, 55,1, 6,3, 4,4.

Experiência alternativa :

Agita-se com K_2CO_3 (60 mg, 0,43 mmol) acetoxi-lactama XVc (2,0 g, 9,37 mmol) em 40 mL de metanol durante 30 minutos, neutraliza-se a solução com Dowex 50W-X8 e filtra-se. Concentra-se o filtrado, dissolve-se o resíduo em 50 mL de THF anidro e agita-se à temperatura de 0°C com imidazol (0,85 g, 11,3 mmol) e TESCl (1,9 mL, 12,5 mmol) durante 30 minutos. Dilui-se a solução com acetato de etilo e lava-se com salmoura, seca-se sobre $MgSO_4$ e concentra-se. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica (eluído com hexano / acetato de etilo a 3:1) para se obter 2,13 g (R : 86 %) do composto do título sob a forma de um óleo incolor.

Exemplo 20

(±)-3-cis-Trietilsililoxi-4-(2-tienil)-N-t-butoxicarbonilazetidin-2-ona (VIIIb)



Dissolve-se uma solução de silil-azetidinona XVIb (425,7 mg, 1,48 mmol) em diclorometano (10 mL) e arrefece-se à temperatura de 5°C com um banho de gelo / água. Trata-se a reacção com uma quantidade catalítica de DMAP seguida por TESCl (0,25 mL, 1,0 eq) e depois com dicarbonato de di-t-butilo (388,4 mg, 1,2 eq). Após agitação durante 2 horas a essa temperatura, extingue-se a reacção com 5 mL de bicarbonato de sódio aquoso saturado e lava-se a fracção orgânica com 5 mL de água, seca-se em seguida ($MgSO_4$), passa-se através de um tampão curto de gel de sílica e concentra-se para se obter o produto desejado sob a forma de um óleo

incolor (525,3 mg, R : 93 %); RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,31 – 7,29 (m, 1H), 7,08 – 7,07 (m, 1H), 7,00 – 6,58 (m, 1H), 5,31 (d, 1H, J = 6 Hz), 5,03 (d, 1H, J = 6 Hz), 1,40 (s, 9H), 0,83 (t, 9H, J = 8 Hz), 0,56 – 0,47 (m, 6H); RMN-^{13}C (75,6 MHz, $CDCl_3$) : δ 165,5, 147,5, 136,4, 127,6, 126,2, 126,1, 83,3, 77,3, 57,9, 27,7, 6,2, 4,3.

Exemplo 21

Exemplo representativo para derivatizar, selectivamente, a posição C-10 de 10-desacetilbacatina III

10-Benzoíl-10-desacetil-7-trietilsililbacatina III (X^1a)

Sob atmosfera de árgon, dissolve-se o derivado de bacatina de fórmula geral IX na qual o símbolo R^4 representa um grupo $SiEt_3$ (43,5 mg, 0,066 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (1,0 mL). Arrefece-se a solução à temperatura de –40°C e adiciona-se lentamente n-BuLi (0,050 mL, 0,82 mmol, solução 1,6 M). Decorridos 5 minutos de agitação, adiciona-se cloreto de benzoílo (0,030 mL, 0,26 mmol) e aquece-se a mistura reaccional até 0°C. Agita-se a mistura reaccional durante 1 hora e meia antes de extinguir com 2 mL de uma solução saturada de cloreto de amónio. Extrai-se o meio aquoso com acetato de etilo (2 x 5 mL), seca-se (sulfato de magnésio) e evapora-se para se obter um óleo. A cromatografia intermitente sobre gel de sílica (eluindo com acetato de etilo a 50 % em hexanos) proporciona o composto do título (30 mg, R : 60 %, um composto de fórmula geral X^1 na qual o simbolo R^4 = $Si(Et)_3$, R^m = $OCOC_6H_5$) sob a forma de uma espuma; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) : δ 8,17 – 8,05 (m, 4H), 7,64 – 7,42 (m, 6H), 6,67 (s, 1H), 5,67 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,56 (dd, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,14 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,30 – 2,0 (m, 18H), 1,92 – 1,80 (m, 1H), 1,72 – 1,62 (bs, 4H), 1,30 (s,

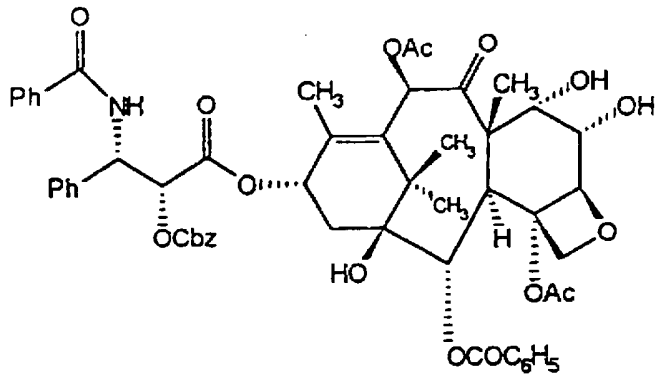
3H), 1,00 (s, 3H), 0,89 (t, 3H), 0,56 (q, 6H); HRMS (FAB/NOBA) : Calculada para $C_{42}H_{54}O_{11}Si$ (MH^-) : 762,3435. Encontrada : 762,3427.

Utilizando esta metodologia, podem preparar-se carbonatos, sulfonatos, carbamatos, éteres em C-10, etc.

Verifica-se que os rendimentos serão melhores quando se utilizar hexametildisilazano de lítio.

Exemplo 22

2'-O-Benziloxicarbonil-6α-hidroxi-7α-hidroxipaclitaxel (XIIa)

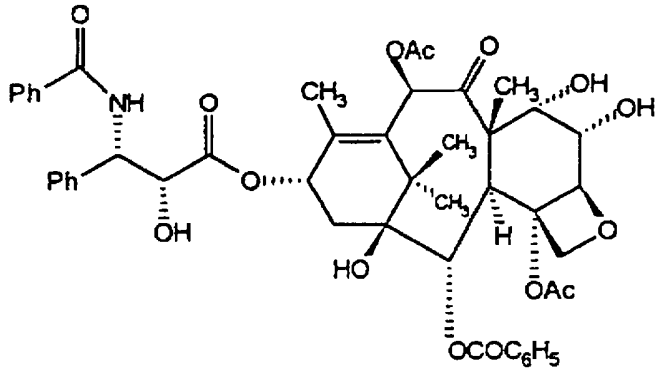


Arrefece-se à temperatura de 5°C com um banho de gelo/água uma solução de 2'-O-benziloxicarbonil-6,7-de-hidropaclitaxel (100 mg, 0,1 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (3 mL). Trata-se a solução com piridina (24 µL, 0,3 mmol) e 4-metilmorfolina-N-óxido (12 mg, 0,1 mmol). Uma vez completada a solução adiciona-se uma quantidade catalítica de tetróxido de ósmio (2,5 mg, 0,01 mmol) e coloca-se a solução amarela resultante no frigorífico durante 96 horas. Dilui-se a solução resultante com 10 mL de acetato de etilo e lava-se com 5 mL de bicarbonato de sódio saturado e em seguida com 10 mL de água. Seca-se a fracção orgânica

($MgSO_4$) e concentra-se para se obter o produto bruto sob a forma de uma espuma incolor. Purifica-se o produto mediante cromatografia sobre gel de sílica (eluído com CH_3CN a 20 % em CH_2Cl_2) para se obter o produto desejado sob a forma de uma espuma branca (47 mg, R : 47 %); RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 8,12 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,60 – 7,29 (m, 16H), 6,93 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,80 (s, 1H), 6,24 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 5,99 (dd, 1H, J = 3,0, 9,0 Hz), 5,71 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 5,45 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 5,27 - 5,13 (m, 2H), 4,67 - 4,63 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,16 - 4,12 (m, 1H), 3,85 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 3,65 (dd, 1H, J= 3,0, 12,0 Hz), 2,87 - 2,84 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 4H), 2,01 (s, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,11 (s, 3H); RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75,6 MHz) : δ 205,9, 172,3, 169,3, 167,6, 167,1, 166,9, 154,0, 140,5, 136,6, 134,2, 133,7, 133,4, 132,9, 132,9, 130,2, 129,1, 128,9, 10 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 127,1, 126,4, 91,5, 84,1, 79,1, 77,9, 77,7, 77,6, 76,8, 76,6, 74,8, 72,0, 71,8, 70,7, 60,4, 57,6, 52,6, 42,6, 39,7, 36,0, 25,9, 22,5, 21,4, 21,0, 20,8, 15,4, 14,7, 14,1; HRMS calculada para $C_{55}H_{58}N0_{17}$: 1004,3705, encontrada : 1004,3691.

Exemplo 23

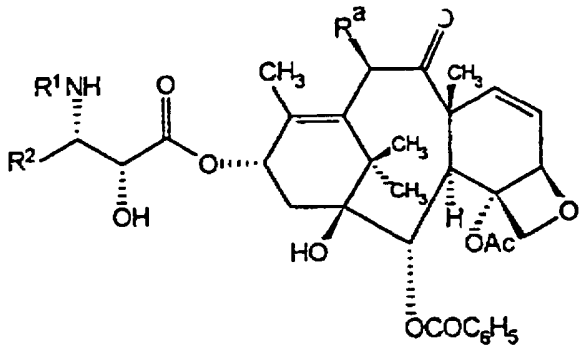
6α-hidroxi-7a-hidroxipaclitaxel (Ie)



Coloca-se uma solução de 2'-O-benziloxicarbonil-6α-hidroxi-7α--hidroxipaclitaxel (47 mg, 0,047 mmol) em acetato de etilo (3 mL) num frasco de Parr e purga-se com árgon. Adicionam-se 20 mg de paládio sobre carvão e agita-se a suspensão resultante sob 40 psi de hidrogénio. Decorridas 3 horas ventila-se a reacção e filtra-se a suspensão através de um tampão curto de Celite seguida por concentração. Purifica-se o produto bruto mediante cromatografia sobre gel de sílica (eluído com CH_3CN a 20 % em CH_2Cl_2) para se obter o produto desejado sob a forma de uma espuma branca (20,2 mg, R : 99 % no material inicial recuperado); RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 8,15 (dd, 2H, J = 0,9, 8,0 Hz), 7,72 (dd, 2H, J = 0,9, 9,0 Hz), 7,76 – 7,26 (m, 11H), 7,02 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,79 (s, 1H), 6,23 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 5,80 (dd, 1H, J = 2,1 , 8,7 Hz), 5,73 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,82 – 4,79 (m, 1H), 4,68 – 4,64 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,15 (aparente t, 1H, J = 5,4 Hz), 3,85 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 3,69 – 3,60 (m, 2H), 2,83 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,50 (s, 3H), 2,43 – 2,35 (m, 1H), 2,28 – 2,23 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,13 (s, 3H); RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75,6 MHz) : δ 205,6, 172,6, 172,5, 139,9, 137,8, 133,1, 131,8, 130,1, 128,9, 128,7, 128,5, 128,2, 126,9, 126,7, 91,4, 83,9, 78,9, 77,7, 77,5, 74,6, 73,0, 72,0, 71,8, 57,5, 54,7, 42,5, 39,5, 39,5, 36,0, 25,9, 22,4, 21,1, 20,7, 15,2, 14,6.

Exemplo 24

Seguindo os processos e os Exemplos descritos no presente pedido de patente de invenção, podem sintetizar-se os seguintes derivados específicos do paclitaxel de fórmula geral I^2 :



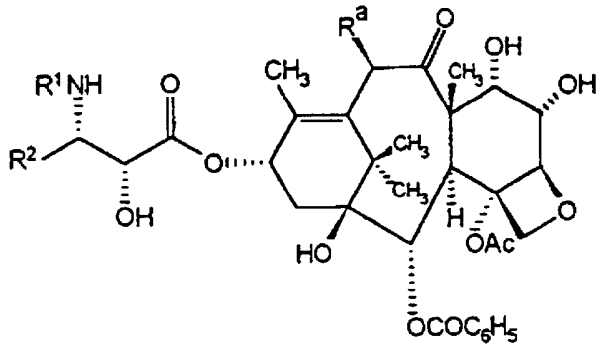
I²

COMPOSTO	R^2	R^1	R^a
If	2-furilo	COC_6H_5	OCH_3
Ig	2-tienilo	COC_6H_5	OCH_3
Ih	2-furilo	COC_6H_5	OSO_2CH_2
Ii	2-tienilo	COC_6H_5	OSO_2CH_2
Ij	2-furilo	COC_6H_5	$OCOCH_2CH_2CH_3$
Ik	2-furilo	COC_6H_5	OSO_2-(4-metilfenilo)
Il	2-tienilo	COC_6H_5	OSO_2-(4-bromofenilo)
Im	2-furilo	COC_6H_5	$OCO_2CH_2C_6H_5$
In	2-tienilo	COC_6H_5	$OCO_2CH_2C_6H_5$
Io	2-furilo	COC_6H_5	$OCOC_6H_5$
Ip	2-tienilo	COC_6H_5	$OCOC_6H_5$
Iq	2-furilo	$CH_3CH(CH_3)CH_2OCO$	OAc
Ir	2-tienilo	$CH_3CH(CH_3)CH_2OCO$	OAc
Is	Fenilo	$CH_3CH(CH_3)CH_2OCO$	OAc
It	2-tienilo	$(CH_3)_2CHOCO$	OAc
Iu	Fenilo	$(CH_3)_2CHOCO$	OAc
Iv	2-furanilo	$CH_2 = CHCH_2OCO$	OAc
Iw	2-tienilo	$CH_2 = CHCH_2OCO$	OAc
Ix	Fenilo	$CH_2 = CHCH_2OCO$	OAc
Iy	2-furilo	Ciclo-hexil-OCO	OAc
Iz	2-tienilo	Ciclo-hexil-OCO	OAc
Iaa	Fenilo	Ciclo-hexil-OCO	OAc
Iab	4-oxazolilo	$(CH_3)_2CHOCO$	OAc
Iac	2-metil-4-oxazolilo	$(CH_3)_2CHOCO$	OAc
Iad	4-oxazolilo	$(CH_3)_3CHOCO$	OAc
Iae	2-metil-4-oxazolilo	$(CH_3)_3CHOCO$	OAc
Iaf	4-oxazolilo	COC_6H_5	OAc
Iag	2-metil-4-oxazolilo	COC_6H_5	OAc
Iah	2-furilo	$(CH_3)_3CHOCO$	$OCON(CH_3)_2$
Iai	2-tienilo	$(CH_3)_3CHOCO$	$OCON(CH_3)_2$
Iaj	2-furilo	COC_6H_5	$OCON(CH_3)_2$

Composto	R^2	R^1	R^a
Iak	2-tienilo	COC_6H_5	$OCON(CH_3)_2$
Ial	4-oxazolilo	$(CH_3)_3COCO$	$OCON(CH_3)_2$
Iam	2-metil-4-oxazolilo	$(CH_3)_3COCO$	$OCON(CH_3)_2$
Ian	4-oxazolilo	COC_6H_5	$OCON(CH_3)_2$
Iao	2-metil-4-oxazolilo	COC_6H_5	$OCON(CH_3)_2$
Iap	2-tienilo	COC_6H_5	$OCOCH_2CH_2CH_3$
Iaq	Fenilo	$(CH_3)_3COCO$	$OCON(CH_3)_2$
Iar	2-tienilo	COC_6H_5	$OCON(CH_3)_2$

Exemplo 25

Seguindo os processos e os Exemplos descritos no presente pedido de patente de invenção, podem sintetizar-se os seguintes derivados específicos do paclitaxel de fórmula geral I^3 :



I^3

COMPOSTO	R^2	R^1	R^a
Ias	2-furilo	COC_6H_5	OCH_3
Iat	2-tienilo	COC_6H_5	OCH_3
Iau	2-furilo	COC_6H_5	OSO_2CH_2
Iav	2-tienilo	COC_6H_5	OSO_2CH_2
Iaw	2-furilo	COC_6H_5	$OCOCH_2CH_2CH_3$
Iax	2-furilo	COC_6H_5	OSO_2-(4-metilfenilo)
Iay	2-tienilo	COC_6H_5	OSO_2-(4-bromofenilo)
Iaz	2-furilo	COC_6H_5	$OCO_2CH_2C_6H_5$
Iba	2-tienilo	COC_6H_5	$OCO_2CH_2C_6H_5$
Ibb	2-furilo	COC_6H_5	$OCOC_6H_5$
Ibc	2-tienilo	COC_6H_5	$OCOC_6H_5$
Ibd	2-furilo	$CH_3CH(CH_3)CH_2OCO$	OAc
Ibe	2-tienilo	$CH_3CH(CH_3)CH_2OCO$	OAc

Composto	R^2	R^1	R^a
Ibf	Fenilo	$CH_3CH(CH_3)CH_2OCO$	OAc
Ibg	2-tienilo	$(CH_3)_2CHOCO$	OAc
Ibh	Fenilo	$(CH_3)_2CHOCO$	OAc
Ibi	2-furilo	$CH_2 = CHCH_2OCO$	OAc
Ibj	2-tienilo	$CH_2 = CHCH_2OCO$	OAc
Ibk	Fenilo	$CH_2 = CHCH_2OCO$	OAc
Ibl	2-furilo	Ciclo-hexil-OCO	OAc
Ibm	2-tienilo	Ciclo-hexil-OCO	OAc
Ibn	Fenilo	Ciclo-hexil-OCO	OAc
Ibo	4-oxazolilo	$(CH_3)_2CHOCO$	OAc
Ibp	2-metil-4-oxazolilo	$(CH_3)_2CHOCO$	OAc
Ibq	4-oxazolilo	$(CH_3)_3CHOCO$	OAc
Ibr	2-metil-4-oxazolilo	$(CH_3)_3CHOCO$	OAc
Ibs	4-oxazolilo	COC_6H_5	OAc
Ibt	2-metil-4-oxazolilo	COC_6H_5	OAc
Ibu	2-furilo	$(CH_3)_3CHOCO$	$OCON(CH_3)_2$
Ibv	2-tienilo	$(CH_3)_3CHOCO$	$OCON(CH_3)_2$
Ibw	2-furilo	COC_6H_5	$OCON(CH_3)_2$
Ibx	2-tienilo	COC_6H_5	$OCON(CH_3)_2$
Iby	4-oxazolilo	$(CH_3)_3COCO$	$OCON(CH_3)_2$
Ibz	2-metil-4-oxazolilo	$(CH_3)_3COCO$	$OCON(CH_3)_2$
Ica	4-oxazolilo	COC_6H_5	$OCON(CH_3)_2$
Icb	2-metil-4-oxazolilo	COC_6H_5	$OCON(CH_3)_2$
Icc	2-tienilo	COC_6H_5	$OCOCH_2CH_2CH_3$
Icd	Fenilo	$(CH_3)_3COCO$	$OCON(CH_3)_2$
Ice	2-tienilo	COC_6H_5	$OCON(CH_3)_2$

Exemplo 26

Resultados Biológicos

Modelo do murganho M109

Implantaram-se por via intraperitoneal murganhos híbridos Balb/c x DBA/2 F_1 conforme descrito por William Rose em *Evaluation of Madison 109 Lung Carcinoma as a Model for Screening Antitumor Drugs*, Cancer Treatment Reports, **65**, N° 3 – 4 (1981), com 0,5 mL de um brei a 2 % (p/v) de carcinoma de pulmão M109.

Trataram-se os murganhos com o composto em estudo mediante recepção de injecções intraperitoneais de diversas doses quer nos dias 1, 5 e 9 post-implantação do tumor ou nos dias 5 e 8 post-implante. Seguiram-se diariamente os murganhos no que toca à sobrevivência até aproximadamente 75 – 90 dias após o implante do tumor. Um grupo de murganhos por experiência permaneceu não tratado e serviu como grupo testemunha.

Compararam-se os tempos médios de sobrevivência dos murganhos tratados com o composto (T) com o tempo médio de sobrevivência dos murganhos de controlo (C). Multiplica-se a razão dos dois valores para cada grupo de murganhos tratados com o composto por 100 e exprimiu-se como uma percentagem (i,e, % T/C) no Quadro I para um composto representativo.

Quadro I

(Valores de IP M109)

Composto	**% T/C (dose em mg/kg/injecção; escala)**
Ia	161 % (60 mg/kg/inj.; d. 5 e 8)

Os compostos da presente invenção têm actividades inibidoras de tumor em mamíferos. Assim, um outro aspecto da presente invenção refere-se a um processo para inibir tumores de mamíferos sensíveis a um composto de fórmula geral I.

A presente invenção proporciona igualmente formulações farmacêuticas (composições) que contêm um composto de fórmula geral I em combinação com um ou mais veículos, excipientes, diluentes ou adjuvantes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, inertes ou fisiologicamente activos. Os exemplos de formulação

de paclitaxel ou os seus derivados relacionados (incluindo uma dosagem possível) encontram-se descritos em numerosas literaturas, por exemplo nas patentes de invenção norte-americanas nºs 4 960 790 e 4 814 470, e tais exemplos podem ser seguidos para formular os compostos da presente invenção. Por exemplo, os novos compostos são administráveis sob a forma de comprimidos, pastilhas, misturas em pó, cápsulas, injectáveis, soluções, supositórios, emulsões, dispersões, pré-mistura alimentar e em outras formas apropriadas. A preparação farmacêutica que contém o composto é misturada convenientemente com um veículo orgânico não tóxico sob o ponto de vista farmacêutico ou um veículo inorgânico não tóxico sob o ponto de vista farmacêutico, normalmente cerca de 0,01 mg até 2500 mg, ou mais por unidade de dosagem, de preferência 50 – 500 mg. Veículos típicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico são, por exemplo, manitol, ureia, dextranos, lactose, amidos de batata e de milho, estearato de magnésio, talco, óleos vegetais, polialquileno-glicóis, etilcelulose, poli-(vinilpirrolidona), carbonato de cálcio, oleato de etilo, miristato de isopropilo, benzoato de benzilo, carbonato de sódio, gelatina, carbonato de potássio, ácido silícico e outros veículos aceitáveis utilizados convencionalmente. A preparação farmacêutica pode também conter substâncias auxiliares não tóxicas tais como agentes emulsionantes, conservantes e molhantes, e similares como por exemplo, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina, monoestearato de polioxietileno, tripalmitato de glicerilo, sulfossuccinato de dioctil-sódio, e similares.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem também ser liofilizados e, se desejado, combinados com outros excipientes aceitáveis sob o

ponto de vista farmacêutico para preparar formulações apropriadas para administração parentérica ou injectável. Para tal administração, pode reconstituir-se a formulação em água (normal, soro fisiológico), ou uma mistura de água e um solvente orgânico, tal como propileno-glicol, etanol e similares.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser utilizados como paclitaxel para o tratamento de tumores em mamíferos. O modo, a dosagem e a escala de administração do paclitaxel em pacientes com cancro humano foram estudados extensivamente. Veja-se, por exemplo, Ann. Int. Med., **111**, pp 273 – 279 (1989). Para os compostos de acordo com a presente invenção, a dose a administrar, quer seja uma dose individual, uma dose múltipla ou uma dose diária, variará, como é evidente, com o composto específico utilizado devido à variação de potência do composto, à via escolhida de administração, ao tamanho do recipiente e à natureza do estado do paciente. A dosagem a ser administrada não fica submetida a limites definitivos, mas será habitualmente uma quantidade eficaz, ou o equivalente numa base molar da forma livre farmacologicamente activa produzida a partir de uma formulação de dosagem pela libertação metabólica do fármaco activo para se conseguir os seus efeitos farmacológicos e fisiológicos desejados. A dosagem a ser administrada encontrar-se-á de uma maneira geral na gama compreendida entre 0,8 e 8 mg/kg de peso do corpo ou cerca de 50 – 275 mg/m^2 do paciente. Um oncologista especializado na técnica de tratamento do cancro, estará em condições de determinar, sem experimentação indevida, protocolos apropriados para administração eficaz dos compostos de acordo com a presente invenção tal como por referência a estudos anteriores do paclitaxel e os seus derivados.

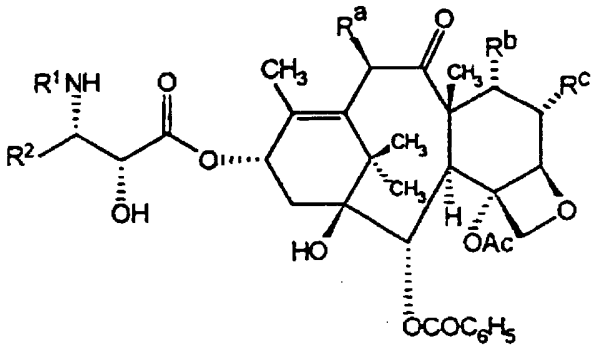
Lisboa, 1 de Setembro de 2000

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

JOSÉ DE SAMPAIO
Rua [illegible], 125, r/c-Drt.
1000 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula geral I



I

na qual

o símbolo R^1 representa um grupo de fórmula geral $-COR^z$ na qual o símbolo R^z representa um grupo de fórmula RO- ou R;

o símbolo R^2 representa um grupo alquilo C_{1-6}, alcenilo C_{2-6}, alcinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, ou um radical de fórmula geral $-W-R^x$ na qual o símbolo W representa uma ligação, alcenodiilo C_{2-6}, ou $-(CH_2)_t-$, na qual o símbolo t representa um número compreendido entre um e seis; e o símbolo R^x representa um grupo naftilo, fenilo ou heteroarilo, e, além disso, o símbolo R^x pode ser eventualmente substituído por um a três grupos iguais ou diferentes escolhidos de entre alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halogéneo ou $-CF_3$;

o símbolo R^a representa um grupo de fórmula geral –OCOR, H, OH, -OR, $-OSO_2R$, $-OCONR^oR$, -OCONHR, $-OCOO(CH_2)_tR$, ou –OCOOR;

os símbolos R^b e R^c representam ambos um grupo hidroxi ou formam conjuntamente uma ligação com os átomos de carbono aos quais se encontram ligados; e

os símbolos R e R^o representam, cada um, independentemente, um grupo alquilo

C_{1-6}, alcenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alcinilo C_{2-6} ou fenilo, eventualmente substituído por um a três grupos, iguais ou diferentes, escolhidos de entre alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halogéneo ou $-CF_3$, com a condição de serem excluídos os compostos N-debenzoil-N-{[(2,2,2-tricloroetil)-oxi]-carbonil}-7-desoxi-$\Delta^{6,7}$- taxol e 10-desacetil-13-(N-Boc-β-fenil-isoserina)-7-desoxi-$\Delta^{6,7}$-bacatina III.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o símbolo R^1 representar um grupo benzoílo ou t-butoxicarbonilo; o símbolo R^2 representar um grupo fenilo, furilo ou tienilo; o símbolo R^a representar um grupo acetiloxi; e os símbolos R^b e R^c formarem conjuntamente uma ligação com os átomos de carbono a que se encontram ligados.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2 que é o 6,7-de-hidro-paclitaxel.

4. Composto de acordo com a reivindicação 2 que é o 6,7-de-hidro-3'-(2--furil)-3'-N-desbenzoíl-N-t-butoxicarbonilpaclitaxel.

5. Composto de acordo com a reivindicação 2 que é o 6,7-de-hidro-3'-(2--furil)-paclitaxel.

6. Composto de acordo com a reivindicação 2 que é o 6,7-de-hidro-3'-(2--tienil)-3'-N-desbenzoíl-N-t-butoxicarbonilpaclitaxel.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o símbolo R^1 representar um grupo benzoílo ou t-butoxicarbonilo; o símbolo R^2 representar um grupo fenilo, furilo ou tienilo; o símbolo R^a representar um grupo acetiloxi; e os símbolos R^b e R^c representarem, cada um, um grupo hidroxi.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7 que é o 6α-hidroxi-7α-

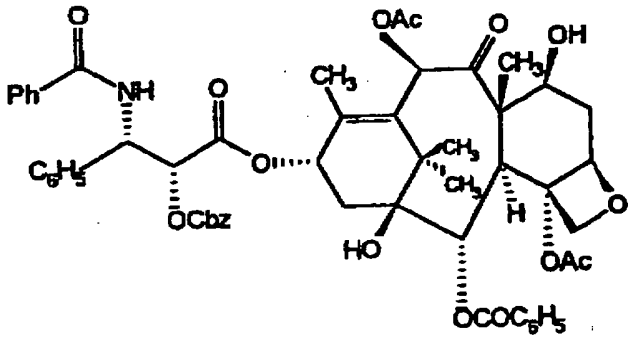
-hidroxipaclitaxel.

9. Formulação farmacêutica que compreende, como ingrediente activo, um composto tal como reivindicado em uma qualquer das reivindicações 1 a 8, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, associado com um ou mais veículos, excipientes ou diluentes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

10. Utilização de pelo menos um composto tal como reivindicado em uma qualquer das reivindicações 1 a 8 para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de tumores em mamíferos.

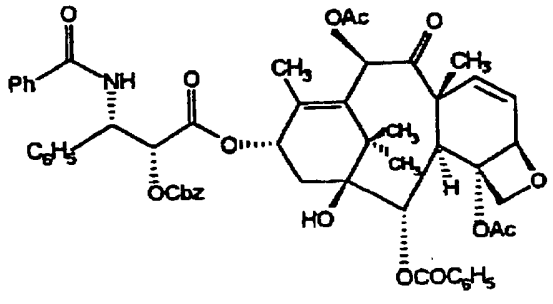
11. Processo para a preparação de compostos de acordo com as reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo facto :

(a) de se fazer reagir um composto de fórmula geral IIa,



IIa

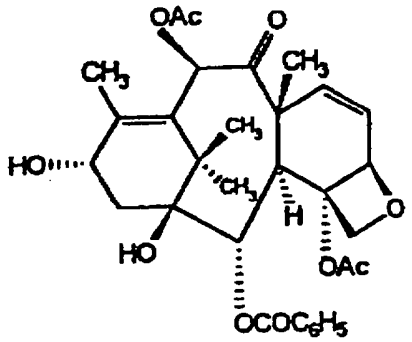
na qual o símbolo Cbz representa um grupo benziloxicarbonilo, com trifluoreto de dietilamino-enxofre para se obter um composto de fórmula geral IIIa



IIIa ;

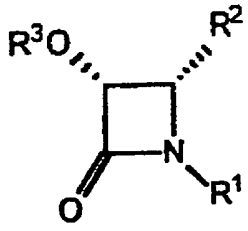
e de se eliminar o grupo Cbz a partir do composto de fórmula geral IIIa; ou

(b) de se fazer reagir um composto de fórmula geral VIa



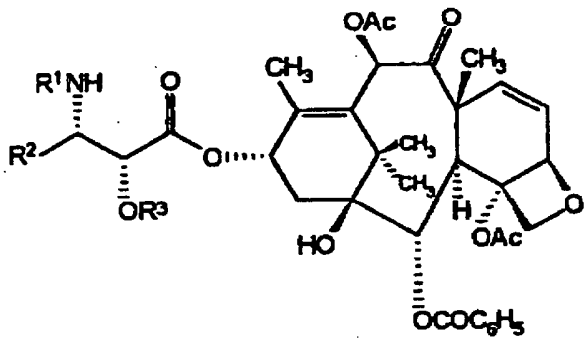
VIa

com um composto de fórmula geral VII,



VII

na qual o símbolo R^3 representa um grupo protector do radical hidroxi, para se obter um composto de fórmula geral VIII

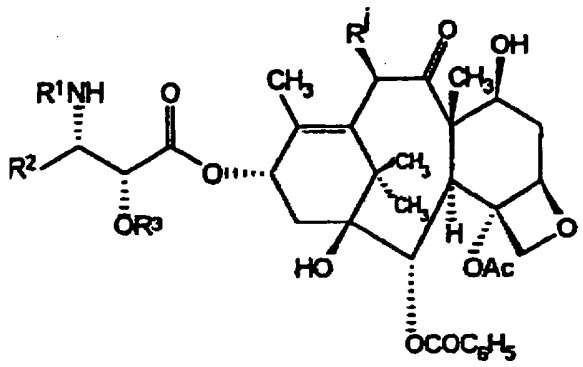


VIII

e de se eliminar o grupo protector do radical hidroxi R^3 a partir de um composto de

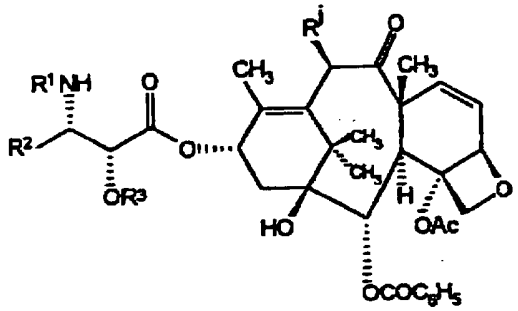
fórmula geral VIII; ou

(c) de se fazer reagir um composto de fórmula geral II,



II

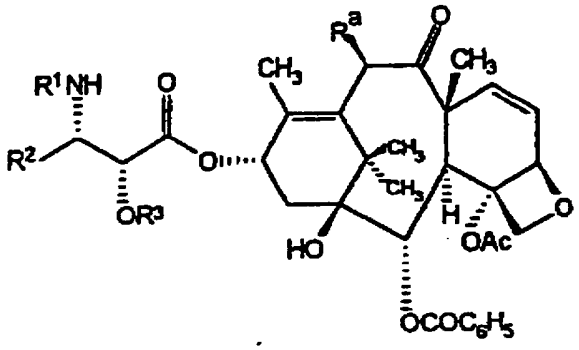
na qual o símbolo R^j representa –OCOR, H, -OR, -OR^3, -OSO_2R, -$OCONR^oR$, -OCONHR, -$OCO_2(CH_2)_1R$ ou –OCO_2R, com trifluoreto de dietilamino-enxofre para se obter um composto de fórmula geral III



III

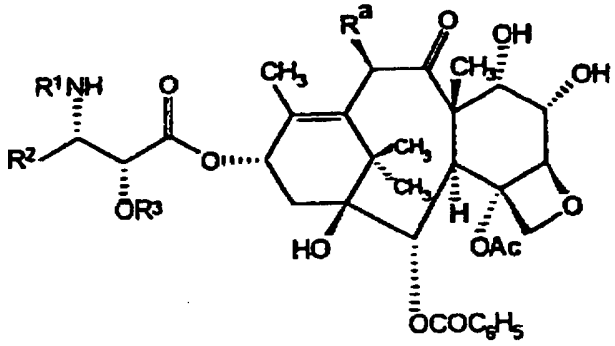
e de se eliminar o grupo protector do radical hidroxi a partir de um composto de fórmula geral III; ou

(d) de se fazer reagir um composto de fórmula geral XIII



XIII

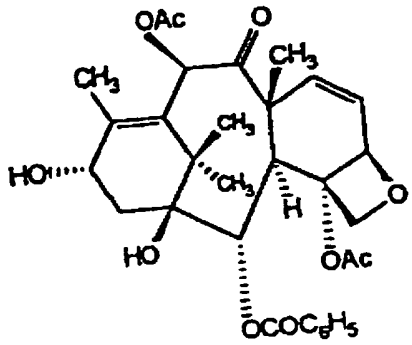
com OsO_4 para se obter um composto de fórmula geral XII



XII

e de se eliminar o grupo protector do radical hidroxi a partir do composto de fórmula geral XII.

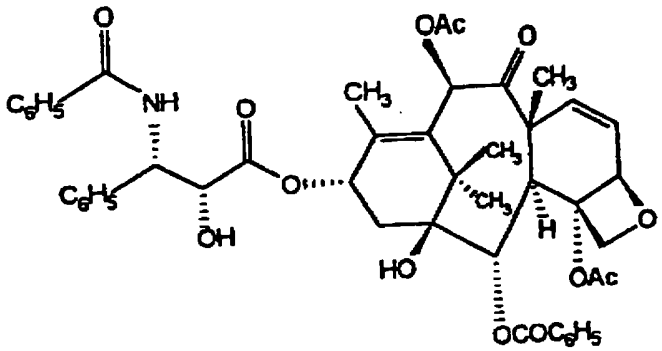
12. Processo para a preparação do composto de fórmula VIa



VIa

caracterizado pelo facto :

de se fazer reagir um composto de fórmula Ia



Ia

com um agente redutor de éster e de se isolar o composto de fórmula VIa.

13. Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de o agente redutor de éster ser o boro-hidreto de tetrabutilamónio.

Lisboa, 1 de Setembro de 2000

Ilda O Agente Oficial da Propriedade Industrial

JOSÉ DE SAMPAIO
A.D.P.I.
Rua do Salitre, 195, 1º-Drt.
1250 LISBOA