



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 821680 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D305/14 A C07D405/12 B
C07D407/12 B C07D409/12 B
A61K031/335 B

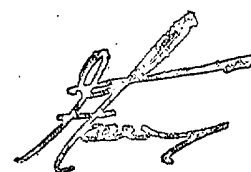
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1996.04.01	(73) <i>Titular(es):</i> AVENTIS PHARMA, S.A. 20 AVENUE RAYMOND ARON, 92160 ANTONY FR
(30) <i>Prioridade:</i> 1995.04.03 FR 9503868	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1998.02.04	(72) <i>Inventor(es):</i> JEAN-DOMINIQUE BOURZAT ALAIN COMMERCON HERVÉ BOUCHARD FR FR FR
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.08.30	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* NOVOS TAXÓIDES SUAS PREPARAÇÕES E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM

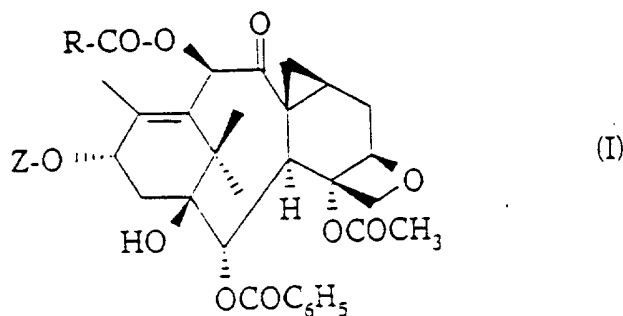
(57) *Resumo:*





REIVINDICAÇÕES

1 - Taxóides de fórmula geral:



onde:

R representa

- um radical alquilo linear ou ramificado que contém 1 a 8 átomos de carbono substituído por um átomo de halogéneo escolhido entre os átomos de flúor, cloro, bromo e iodo, ou por um radical amino, alquilamino cuja parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino onde cada parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo cuja parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono ou forma com o átomo de azoto ao qual está ligada um radical heterocíclico saturado contendo 5 ou 6 átomos de cadeia e contendo eventualmente um segundo heteroátomo escolhido entre os átomos de oxigénio, enxofre ou azoto (eventualmente substituído por um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, ou um radical fenilo ou um radical fenilalquilo onde a parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono), carboxi, alquiloxicarbonilo onde a parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, ciano, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo onde a parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, ou forma com o átomo de azoto ao qual está ligada um radical heterocíclico saturado contendo 5 ou 6 membros e eventualmente um segundo heteroátomo escolhido entre os átomos de oxigénio, enxofre ou azoto (eventualmente substituído por um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou um radical fenilo ou um radical fenilalquilo onde a parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono),

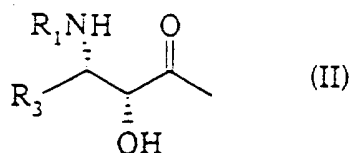
- um radical alcenilo contendo 2 a 8 átomos de carbono em cadeia linear ou ramificada, um radical alcinilo contendo 2 a 8 átomos de carbono em cadeia linear ou ramificada, um radical cicloalquilo contendo 3 a 6 átomos de carbono, cicloalcenilo contendo 3 a 6 átomos de



carbono, estando estes radicais eventualmente substituídos por um átomo de halogéneo escolhido entre os átomos de flúor, cloro, bromo e iodo ou por um radical amino, alquilamino onde a parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino onde cada parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono ou forma com o átomo de azoto ao qual está ligada um radical heterocíclico saturado contendo 5 a 6 átomos de cadeia e eventualmente um segundo heteroátomo escolhido entre os átomos de oxigénio, enxofre ou azoto (eventualmente substituído por um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou um radical fenilo ou um radical fenilalquilo onde a parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono), carboxi, alquiloxicarbonilo onde a parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, ciano, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo onde a parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono ou N,N-dialquilcarbamoílo onde cada parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono ou forma com o átomo de azoto ao qual está ligada um radical heterocíclico saturado contendo 5 ou 6 átomos de cadeia e eventualmente um segundo heteroátomo escolhido entre os átomos de oxigénio, enxofre ou azoto (eventualmente substituído por um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou um radical fenilo ou um radical fenilalquilo onde cada parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono), ou

- um radical fenilo ou heterocíclico aromático com 5 ou 6 átomos de cadeia contendo como heteroátomo um átomo de oxigénio, enxofre ou azoto, e

Z representa um átomo de hidrogénio ou um radical de fórmula geral:



na qual:

R₁ representa um radical benzoílo eventualmente substituído com um ou mais átomos ou radicais, idênticos ou diferentes, seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono ou trifluorometilo, tenoílo ou furoílo ou um radical R₂-O-CO- em que R₂ representa:

- um radical alquilo contendo 1 a 8 átomos de carbono, alcenilo contendo 2 a 8 átomos

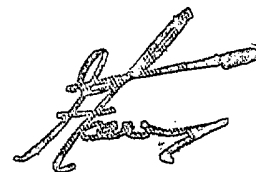
de carbono, alcinilo contendo 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo contendo 3 a 6 átomos de carbono, cicloalcenilo contendo 4 a 6 átomos de carbono, bicicloalquilo contendo 7 a 10 átomos de carbono, estando estes radicais eventualmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais hidroxí, alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino em que cada porção alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, piperidino, morfolino, 1-piperazinilo (eventualmente substituído em 4- com um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou com um radical fenilalquilo cuja porção alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono), cicloalquilo contendo 3 a 6 átomos de carbono, cicloalcenilo contendo 4 a 6 átomos de carbono, fenilo (eventualmente substituído com um ou mais átomos ou radicais seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono), ciano, carboxi ou alcóxicarbonilo cuja porção alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono,

- um radical fenilo ou α - ou β -naftilo eventualmente substituído com um ou mais átomos ou radicais seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono,

- ou um radical heterocíclico aromático de 5 membros seleccionado de preferência de entre os radicais furilo e tienilo,

- ou um radical heterociclilo saturado contendo 4 a 6 átomos de carbono eventualmente substituído com um ou mais radicais alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono,

R₃ representa um radical alquilo linear ou ramificado contendo 1 a 8 átomos de carbono, alcenilo linear ou ramificado contendo 2 a 8 átomos de carbono, alcinilo linear ou ramificado contendo 2 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo contendo 3 a 6 átomos de carbono, fenilo ou α - ou β -naftilo eventualmente substituídos com um ou mais átomos ou radicais seleccionados entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, aralquilo, alcoxi, alquiltio, ariloxi, ariltio, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, formilo, acilo, acilamino, aroílamo, alcóxicarbonilamino, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcóxicarbonilo, carbamoílo, alquilcarbamoílo, dialquilcarbamoílo, ciano, nitro e trifluorometilo, ou um heterociclo aromático possuindo 5 membros e contendo um ou mais heteroátomos, idênticos ou diferentes, seleccionados de entre os átomos de azoto, de oxigénio ou de enxofre e eventualmente substituído com um ou mais substituintes, idênticos ou diferentes, seleccionados entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino,

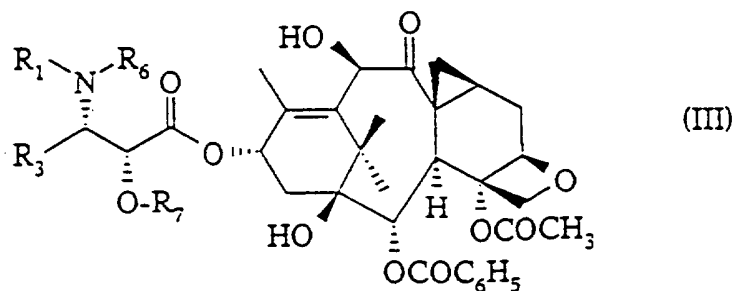


acilamino, alcóxicarbonilamino, acilo, arilcarbonilo, ciano, carboxi, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo ou alcóxicarbonilo, estando pressuposto que, nos substituintes dos radicais fenilo, α - ou β -naftilo e heterociclilos aromáticos, os radicais alquilo e as porções alquilo dos outros radicais contêm 1 a 4 átomos de carbono e que os radicais alcenilo e alcinilo contêm 2 a 8 átomos de carbono e que os radicais arilo são os radicais fenilo ou α - ou β -naftilo.

2 - Taxóides segundo a reivindicação 1, para os quais Z representa um átomo de hidrogénio ou um radical de fórmula geral (II) onde R_1 representa um radical benzoilo ou um radical R_2 -O-CO- onde R_2 representa um radical terc-butilo e R_3 representa um radical alquilo contendo 1 a 6 átomos de carbono, alcenilo contendo 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo contendo 3 a 6 átomos de carbono, fenilo eventualmente substituído por um ou vários átomos ou radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos entre os átomos de halogéneo (flúor, cloro) e os radicais alquilo (metilo), alcoxi (metoxi), dialquilamino (dimetilamino), acilamino (acetilamino), alcóxicarbonilamino (terc-butoxicarbonilamino) ou trifluorometilo, ou um radical 2- ou 3-furilo, 2- ou 3-tienilo, ou 2- 4- ou 5-tiazolilo, e R representa um radical cicloalquilo contendo 3 a 6 átomos de carbono, ou um radical fenilo, 2- 3- ou 4-piridilo, 2- ou 3-furilo e 2- ou 3-tienilo.

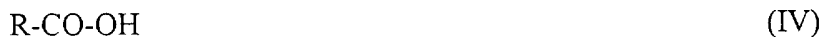
3 - Taxóides segundo a reivindicação 1, para os quais Z representa um átomo de hidrogénio ou um radical de fórmula geral (II) onde R_1 representa um radical benzoilo ou um radical R_2 -O-CO- onde R_2 representa um radical terc-butilo e R_3 representa um radical isobutilo, isobutenilo, butenilo, ciclo-hexilo, fenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo ou 5-tiazolilo, R representa um radical ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo, 2-piridilo, 2-tienilo ou 2-furilo.

4 - Processo de preparação de um produto segundo uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado por se esterificar um produto de fórmula geral:

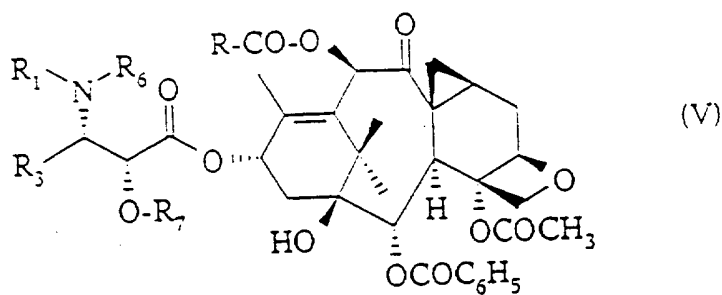




onde R_1 e R_3 são definidos numa das reivindicações 1, 2 ou 3, R_6 representa um átomo de hidrogénio e R_7 representa um agrupamento protector da função hidroxil, ou então R_6 e R_7 formam juntos um heterociclo saturado com cinco ou seis átomos de cadeia, por meio de um ácido de fórmula geral:



onde R é definido como anteriormente, ou de um derivado deste ácido, tal como um halogeneto, o anidrido simétrico ou um anidrido misto, para obter um produto de fórmula geral:

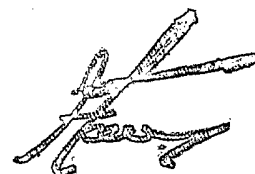


onde R_1 , R_3 , R_6 e R_7 são definidos como anteriormente, e depois se substituírem os agrupamentos protectores R_7 ou R_6 e R_7 por átomos de hidrogénio.

5 - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por a esterificação ser efectuada por meio de um ácido de fórmula geral (IV) em presença de um agente de condensação e de um agente de activação num solvente orgânico a uma temperatura compreendida entre -10 e 90°C .

6 - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por a esterificação ser efectuada por meio de um ácido de fórmula geral (IV) sob a forma de anidrido simétrico operando em presença de um agente de activação num solvente orgânico a uma temperatura compreendida entre 0 e 90°C .

7 - Processo de acordo com a reivindicação 4 caracterizado por a esterificação ser efectuada utilizando o ácido de fórmula geral (IV) sob a forma de halogeneto ou sob a forma de

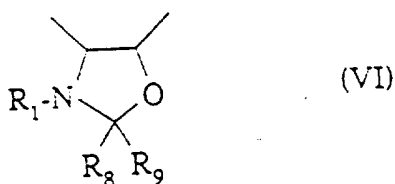


anidrido misto com um ácido alifático ou aromático, eventualmente preparado *in situ*, em presença de uma base operando num solvente orgânico a uma temperatura compreendida entre 0 e 80°C.

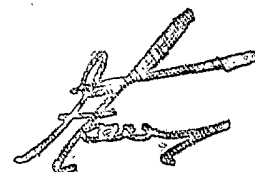
8 - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se substituir os grupos protectores R₇ e/ou R₆ e R₇ por átomos de hidrogénio operando, de acordo com a sua natureza, da maneira seguinte:

1) quando R₆ representa um átomo de hidrogénio e R₇ representa um grupo protector da função hidroxil, substituem-se os grupos protectores por átomos de hidrogénio por meio de um ácido inorgânico ou orgânico, utilizado só ou em mistura, operando num solvente orgânico seleccionado de entre os álcoois, os éteres, os ésteres, os hidrocarbonetos alifáticos, os hidrocarbonetos alifáticos halogenados, os hidrocarbonetos aromáticos ou os nitrilos, a uma temperatura compreendida entre -10 e 60°C,

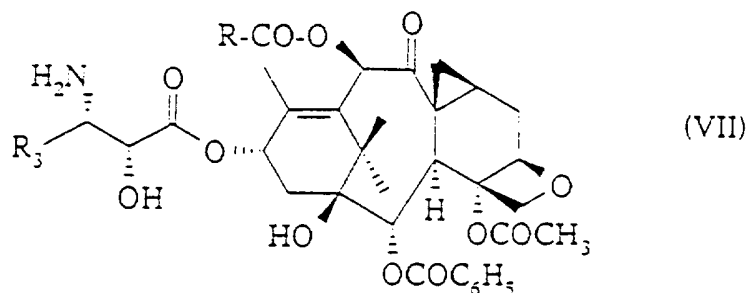
2) quando R₆ e R₇ formam um ciclo oxazolidina de fórmula geral:



na qual R₁ é definido como anteriormente, R₈ e R₉, idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, ou um radical aralquilo cuja porção alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono e a porção arilo representa, de preferência, um radical fenilo eventualmente substituído com um ou mais radicais alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono, ou um radical arilo representando, de preferência, um radical fenilo eventualmente substituído com um ou mais radicais alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono, ou então R₈ representa um radical alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono ou um radical tri-halometilo tal como triclorometilo ou um radical fenilo substituído com um radical tri-halometilo tal como triclorometilo e R₉ representa um átomo de hidrogénio, ou então R₈ e R₉ formam em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, um ciclo possuindo 4 a 7 membros, substitui-se o grupo protector formado por R₆ e R₇ por átomos de hidrogénio, operando, conforme os significados de R₁, R₈ e R₉, da maneira seguinte:



a) quando R_1 representa um radical terc-butoxicarbonilo, R_8 e R_9 , idênticos ou diferentes, representam um radical alquilo ou um radical aralquilo ou arilo, ou então R_8 representa um radical tri-halometilo ou um radical fenilo substituído com um radical tri-halometilo, e R_9 representa um átomo de hidrogénio, ou então R_8 e R_9 formam em conjunto um ciclo possuindo 4 a 7 membros, trata-se o éster de fórmula geral (V) com um ácido inorgânico ou orgânico eventualmente num solvente orgânico tal como um álcool, para obter um produto de fórmula geral:

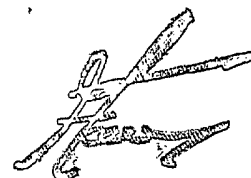


na qual R_3 é definido como anteriormente, que se acila por meio de cloreto de benzoílo no qual o núcleo fenilo está eventualmente substituído, de cloreto de tenoílo, de cloreto de furoílo ou de um produto de fórmula geral:

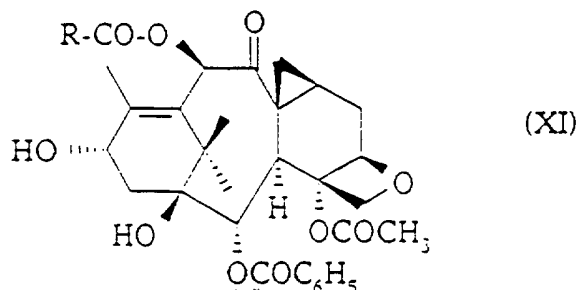


na qual R_2 é definido como anteriormente e X representa um átomo de halogéneo ou uma porção $-O-R_2$ ou $-O-CO-O-R_2$, para obter um produto de fórmula geral (I) na qual Z representa um radical de fórmula geral (II),

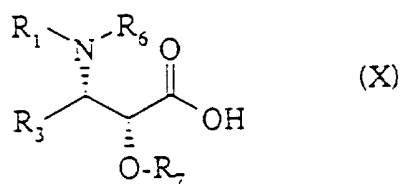
b) quando R_1 representa um radical benzoílo eventualmente substituído, tenoílo ou furoílo ou um radical R_2O-CO- em que R_2 é definido como anteriormente, R_8 representa um átomo de hidrogénio ou um radical alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono ou um radical fenilo substituído com um ou mais radicais alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono e R_9 representa um átomo de hidrogénio, substitui-se o grupo protector formado por R_6 e R_7 por átomos de hidrogénio em presença de um ácido inorgânico ou orgânico utilizado só ou em mistura em quantidade estequiométrica ou catalítica, operando num solvente orgânico a uma temperatura compreendida entre -10 e 60°C .



9 - Processo de preparação de um produto de fórmula geral (I) onde Z representa um radical de fórmula geral (II), caracterizado por se esterificar um derivado da bacatina III de fórmula:



por meio de um ácido de fórmula geral

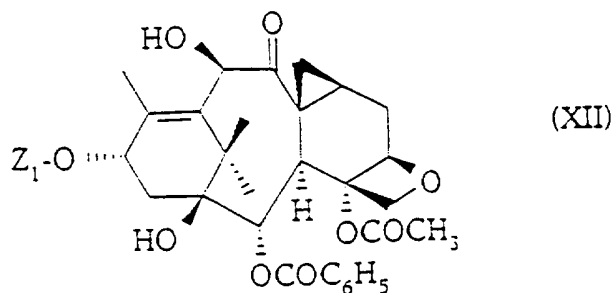


onde R_1 , R_3 são definidos como numa das reivindicações 1, 2 ou 3, R_6 e R_7 são definidos como na reivindicação 4, ou de um derivado deste ácido, tal como um halogeneto, o anidrido simétrico ou um anidrido misto, seguindo-se a substituição dos agrupamentos protectores, e depois substituem-se os agrupamentos protectores R_7 ou R_6 e R_7 por átomos de hidrogénio.

10 - Processo segundo a reivindicação 9, caracterizado por a esterificação ser efectuada segundo o processo de uma das reivindicações 5, 6 ou 7.

11 - Processo segundo a reivindicação 9, caracterizado por se substituírem os agrupamentos protectores R_7 ou R_6 e R_7 por átomos de hidrogénio, segundo as condições da reivindicação 8.

12 - Processo de preparação de um produto segundo a reivindicação 1 para o qual Z representa um átomo de hidrogénio, caracterizado por se esterificar um produto de fórmula:



onde Z_1 representa um agrupamento protector da função hidroxil, por meio de um ácido de fórmula geral (IV), ou de um derivado deste ácido tal como um halogeneto, ou o anidrido simétrico ou um anidrido misto, depois se substituir o agrupamento protector Z_1 por um átomo de hidrogénio em condições que não atinjam o resto da molécula.

13 - Composição farmacêutica caracterizada por conter pelo menos um produto de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, para o qual Z representa um radical de fórmula geral (II) em associação com um ou mais produtos farmacêuticamente aceitáveis que sejam inertes ou farmacologicamente activos.

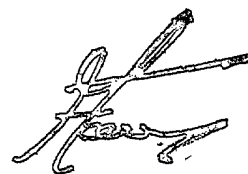
Lisboa, 15. SET. 2000

Por AVENTIS PHARMA S.A.

- O AGENTE OFICIAL -

O ADJUNTO

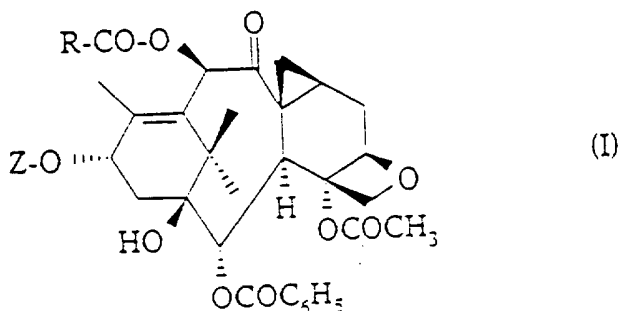
ENG.º ANTÓNIO JOÃO DA CUNHA FERREIRA Ag. Of. Pr. Ind. Rua das Flores, 74 - 4.º 1200 LISBOA
--



DESCRIÇÃO

“Novos taxóides, suas preparações e composições farmacêuticas que os contêm”

O presente invento diz respeito a novos taxóides de fórmula geral:

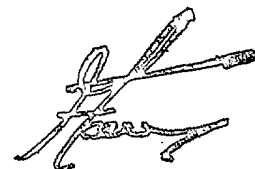


onde:

R representa

- um radical alquilo linear ou ramificado que contém 1 a 8 átomos de carbono substituído por um átomo de halogéneo escolhido entre os átomos de flúor, cloro, bromo e iodo, ou por um radical amino, alquilamino cuja parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino onde cada parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, ou forma com o átomo de azoto ao qual está ligada um radical heterocíclico saturado contendo 5 ou 6 átomos de cadeia e contendo eventualmente um segundo heteroátomo escolhido entre os átomos de oxigénio, enxofre ou azoto (eventualmente substituído por um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, ou um radical fenilo ou um radical fenilalquilo onde a parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono), carboxi, alquilo carbonilo onde a parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, ciano, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo onde a parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo cuja parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, ou forma com o átomo de azoto ao qual está ligada um radical heterocíclico saturado contendo 5 ou 6 átomos de cadeia e eventualmente um segundo heteroátomo escolhido entre os átomos de oxigénio, enxofre ou azoto (eventualmente substituído por um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou um radical fenilo ou um radical fenilalquilo onde a parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono),

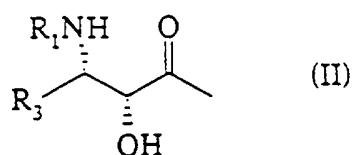
- um radical alcenilo contendo 2 a 8 átomos de carbono em cadeia linear ou ramificada,



um radical alcinilo contendo 2 a 8 átomos de carbono em cadeia linear ou ramificada, um radical cicloalquilo contendo 3 a 6 átomos de carbono, cicloalcenilo contendo 3 a 6 átomos de carbono, estando estes radicais eventualmente substituídos por um átomo de halogéneo escolhido entre os átomos de flúor, cloro, bromo e iodo ou por um radical amino, alquilamino onde a parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino onde cada parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono ou forma com o átomo de azoto ao qual está ligada um radical heterocíclico saturado contendo 5 ou 6 átomos de cadeia e eventualmente um segundo heteroátomo escolhido entre os átomos de oxigénio, enxofre ou azoto (eventualmente substituído por um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou um radical fenilo ou um radical fenilalquilo onde a parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono), carboxi, alquiloxicarbonilo onde a parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, ciano, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo onde a parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono ou N,N-dialquilcarbamoilo onde cada parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono ou forma com o átomo de azoto ao qual está ligada um radical heterocíclico saturado contendo 5 ou 6 átomos de cadeia e eventualmente um segundo heteroátomo escolhido entre os átomos de oxigénio, enxofre ou azoto (eventualmente substituído por um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou um radical fenilo ou um radical fenilalquilo onde a parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono), ou

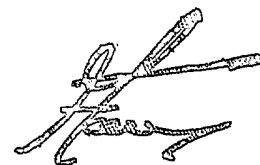
- um radical fenilo ou heterocíclico aromático com 5 ou 6 átomos de cadeia contendo como heteroátomo um átomo de oxigénio, enxofre ou azoto, e

Z representa um átomo de hidrogénio ou um radical de fórmula geral:



na qual:

R₁ representa um radical benzoílo eventualmente substituído com um ou mais átomos ou radicais, idênticos ou diferentes, seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono ou trifluorometilo, tenoílo ou furoílo ou um radical R₂-O-CO- em que R₂ representa:



- um radical alquilo contendo 1 a 8 átomos de carbono, alcenilo contendo 2 a 8 átomos de carbono, alcinilo contendo 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo contendo 3 a 6 átomos de carbono, cicloalcenilo contendo 4 a 6 átomos de carbono, bicicloalquilo contendo 7 a 10 átomos de carbono, estando estes radicais eventualmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais hidroxil, alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino em que cada porção alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, piperidino, morfolino, 1-piperazinilo (eventualmente substituído em 4- com um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou com um radical fenilalquilo cuja porção alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono), cicloalquilo contendo 3 a 6 átomos de carbono, cicloalcenilo contendo 4 a 6 átomos de carbono, fenilo (eventualmente substituído com um ou mais átomos ou radicais seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono), ciano, carboxi ou alcóxicarbonilo cuja porção alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono,

- um radical fenilo ou α - ou β -naftilo eventualmente substituído com um ou mais átomos ou radicais seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono,

- ou um radical heterocíclico aromático de 5 membros seleccionado de preferência de entre os radicais furilo e tienilo,

- ou um radical heterociclilo saturado contendo 4 a 6 átomos de carbono eventualmente substituído com um ou mais radicais alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono,

R₃ representa um radical alquilo linear ou ramificado contendo 1 a 8 átomos de carbono, alcenilo linear ou ramificado contendo 2 a 8 átomos de carbono, alcinilo linear ou ramificado contendo 2 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo contendo 3 a 6 átomos de carbono, fenilo ou α - ou β -naftilo eventualmente substituídos com um ou mais átomos ou radicais seleccionados entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, aralquilo, alcoxi, alquiltio, ariloxi, ariltio, hidroxil, hidroxialquilo, mercapto, formilo, acilo, acilamino, aroílamo, alcóxicarbonilamino, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcóxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, ciano, nitro e trifluorometilo, ou um heterociclo aromático possuindo 5 membros e contendo um ou mais heteroátomos, idênticos ou diferentes, seleccionados de entre os átomos de azoto, de oxigénio ou de enxofre e eventualmente



substituído com um ou mais substituintes, idênticos ou diferentes, seleccionados entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, alcóxicarbonilamino, acilo, arilcarbonilo, ciano, carboxi, carbamoílo, alquilcarbamoílo, dialquilcarbamoílo ou alcóxicarbonilo, estando pressuposto que, nos substituintes dos radicais fenilo, α - ou β -naftilo e heterociclilos aromáticos, os radicais alquilo e as porções alquilo dos outros radicais contêm 1 a 4 átomos de carbono e que os radicais alcenilo e alcinilo contêm 2 a 8 átomos de carbono e que os radicais arilo são os radicais fenilo ou α - ou β -naftilo.

Entre os compostos descritos na arte anterior podemos citar a patente FR 2 698 871 que descreve compostos portadores de um grupo ciclopropilo em posição 7-8 e portadores, na posição 10, quer de um grupo hidroxí quer de um grupo acetilo, sendo os outros substituintes semelhantes aos do presente invento.

A patente US 5 254 580 descreve compostos portadores de um grupo ciclopropilo em posição 7-8 e portadores, na posição 10, de um grupo -OCOR, -OCOOR, H, OH ou CO. Estes derivados são todos diferentes dos derivados do presente invento.

De preferência os radicais arilo que podem ser representados por R_3 são radicais fenilo ou α - ou β -naftilo eventualmente substituídos com um ou mais átomos ou radicais seleccionados de entre os átomos de halogéneo (flúor, cloro, bromo, iodo) e os radicais alcenilo, alcinilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, alquiltio, ariloxi, ariltio, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, formilo, acilo, acilamino, aroilamino, alcóxicarbonilamino, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcóxicarbonilo, carbamoílo, dialquilcarbamoílo, ciano, nitro e trifluorometilo, estando pressuposto que os radicais alquilo e as porções alquilo dos outros radicais contêm 1 a 4 átomos de carbono, que os radicais alcenilo e alcinilo contêm 2 a 8 átomos de carbono e que os radicais arilo são radicais fenilo ou α - ou β -naftilo.

De preferência os radicais heterocíclicos que podem ser representados por R_3 são os radicais heterocíclicos aromáticos possuindo 5 membros e contendo um ou mais átomos, idênticos ou diferentes, seleccionado de entre os átomos de azoto, de oxigénio ou de enxofre, eventualmente substituídos com um ou mais substituintes, idênticos ou diferentes, seleccionados de entre os átomos de halogéneo (flúor, cloro, bromo, iodo) e os radicais alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, arilo contendo 6 a 10 átomos de carbono, alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono, ariloxi contendo 6 a 10 átomos de carbono, amino, alquilamino contendo 1 a 4 átomos

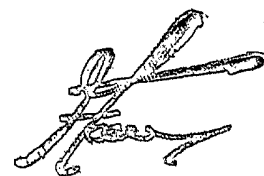


de carbono, dialquilamino em que cada porção alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, acilamino cuja porção acilo contém 1 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilamino contendo 1 a 4 átomos de carbono, acilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, arilcarbonilo cuja porção arilo contém 6 a 10 átomos de carbono. ciano, carboxi, carbamoilo, alquilcarbamoilo cuja porção alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, dialquilcarbamoilo em que cada porção alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono ou alcóxicarbonilo cuja porção alcoxi contém 1 a 4 átomos de carbono.

De preferência R representa um radical alquilo contendo 1 a 8 átomos de carbono, substituído por um átomo de halogéneo ou por um radical dimetilamino, dietilamino, carboxi, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, ciano, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, pirrolidinocarbonilo ou piperidinocarbonilo, um radical alcenilo contendo 2 a 8 átomos de carbono, alcinilo contendo 2 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo contendo 3 a 6 átomos de carbono ou cicloalcenilo contendo 3 a 6 átomos de carbono, eventualmente substituído por um átomo de halogéneo ou por um radical dimetilamino, dietilamino, carboxi, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, ciano, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, pirrolidinocarbonilo ou piperidinocarbonilo, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-, 4- ou 5-tiazolilo.

Mais particularmente, o presente invento refere-se aos produtos de fórmula geral (I) na qual Z representa um átomo de hidrogénio ou um radical de fórmula geral (II) na qual R_1 representa um radical benzoilo ou um radical R_2 -O-CO- em que R_2 representa um radical terc-butilo e R_3 representa um radical alquilo contendo 1 a 6 átomos de carbono, alcenilo contendo 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo contendo 3 a 6 átomos de carbono, fenilo eventualmente substituídos com um ou mais átomos ou radicais, idênticos ou diferentes, seleccionados entre os átomos de halogéneo (flúor, cloro) e os radicais alquilo (metilo), alcoxi (metoxi), dialquilamino (dimetilamino), acilamino (acetilamino) alcóxicarbonilamino (terc-butoxicarbonilamino) ou trifluorometilo, ou um radical 2- ou 3-furilo, 2- ou 3-tienilo ou 2-, 4- ou 5-tiazolilo e R representa um radical cicloalquilo contendo 3 a 6 átomos de carbono ou um radical fenilo, 2- 3- ou 4-piridilo, 2- ou 3-furilo e 2- ou 3-tienilo.

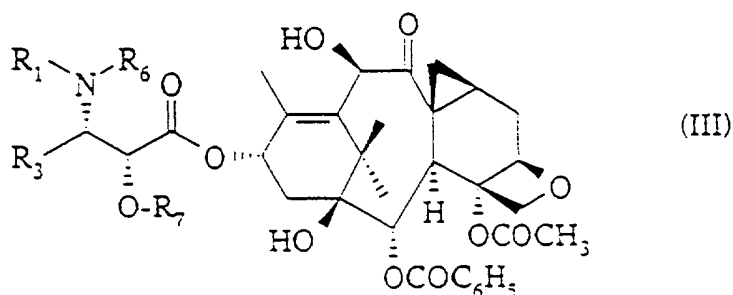
Mais particularmente ainda, o invento diz respeito aos produtos de fórmula geral (I) onde Z representa um átomo de hidrogénio ou um radical de fórmula geral (II) onde R_1 representa um radical benzoilo ou um radical R_2 -O-CO onde R_2 representa um radical terc-butilo e R_3 representa um radical isobutilo, isobutenilo, butenilo, ciclo-hexilo, fenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo ou 5-tiazolilo, R representa um radical



ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo, 2-piridilo, 2-tienio ou 2-furilo.

Os produtos de fórmula geral (I) onde Z representa um radical de fórmula geral (II) apresentam propriedades anti-tumorais e anti-leucémicas notáveis.

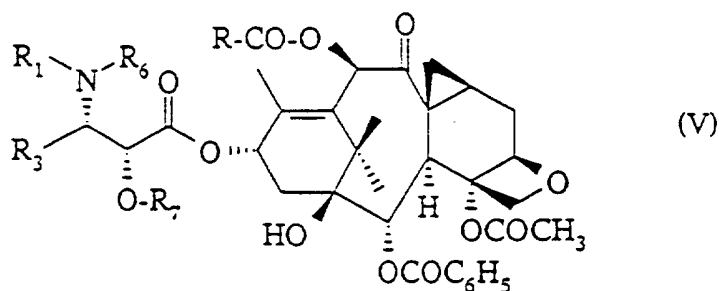
Segundo o invento, os produtos de fórmula geral (I) onde Z representa um radical de fórmula geral (II) podem ser obtidos por esterificação de um produto de fórmula geral:



onde R_1 e R_3 são definidos como anteriormente, ou R_6 representa um átomo de hidrogénio e R_7 representa um agrupamento protector da função hidroxí, ou então R_6 e R_7 formam juntos um heterociclo saturado, com 5 ou 6 átomos de cadeia, por meio de um ácido de fórmula geral:



onde R é definido como anteriormente, ou de um derivado deste ácido tal como um halogeneto, o anidrido simétrico ou um anidrido misto, para obter um produto de fórmula geral:



onde R_1 , R_3 , R_6 e R_7 são definidos como anteriormente, seguida da substituição dos



agrupamentos protectores R_7 , ou R_6 e R_7 , por átomos de hidrogénio.

A esterificação através de um ácido de fórmula geral (IV) pode ser efectuada em presença de um agente de condensação (carbodiimida, carbonato reactivo) e de um agente de activação (aminopiridinas) num solvente orgânico (éter, éster, cetonas, nitrilos, hidrocarbonetos alifáticos, hidrocarbonetos alifáticos halogenados, hidrocarbonetos aromáticos) a uma temperatura compreendida entre -10 e 90°C .

A esterificação pode também ser realizada utilizando o ácido de fórmula geral (IV) sob a forma de anidrido simétrico operando em presença de um agente de activação (aminopiridinas) num solvente orgânico (éteres, ésteres, cetonas, nitrilos, hidrocarbonetos alifáticos, hidrocarbonetos alifáticos halogenados, hidrocarbonetos aromáticos) a uma temperatura compreendida entre 0 e 90°C .

A esterificação pode também ser realizada utilizando o ácido de fórmula geral (IV) sob a forma de halogeneto ou sob a forma de anidrido misto com um ácido alifático ou aromático, eventualmente preparado *in situ*, em presença de uma base (amina alifática terciária) operando num solvente orgânico (éteres, ésteres, cetonas, nitrilos, hidrocarbonetos alifáticos, hidrocarbonetos alifáticos halogenados, hidrocarbonetos aromáticos) a uma temperatura compreendida entre 0 e 80°C .

Quando R_6 representa um átomo de hidrogénio, R_7 representa de preferência um radical metoximetilo, 1-etoxietilo, benziloximetilo, trimetilsililo, trietilsililo, β -trimetilsililetoximetilo, benziloxicarbonilo ou tetra-hidropiranilo.

Quando R_6 e R_7 formam em conjunto um heterociclo, este é de preferência um ciclo oxazolidina eventualmente monossustituído ou geminalmente dissustituído na posição 2.

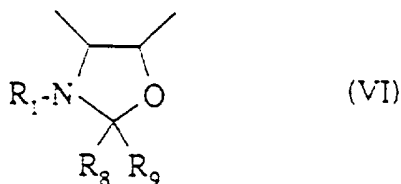
A substituição dos grupos protectores R_7 e/ou R_6 e R_7 por átomos de hidrogénio pode ser efectuada, de acordo com a sua natureza, da seguinte maneira:

1) quando R_6 representa um átomo de hidrogénio e R_7 representa um grupo protector da função hidroxil, a substituição dos grupos protectores por átomos de hidrogénio efectua-se por meio de um ácido inorgânico (ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fluorídrico) ou orgânico (ácido acético, ácido metanossulfónico, ácido trifluorometanossulfónico, ácido p-toluenossulfónico) utilizado só ou em mistura, operando num solvente orgânico seleccionado



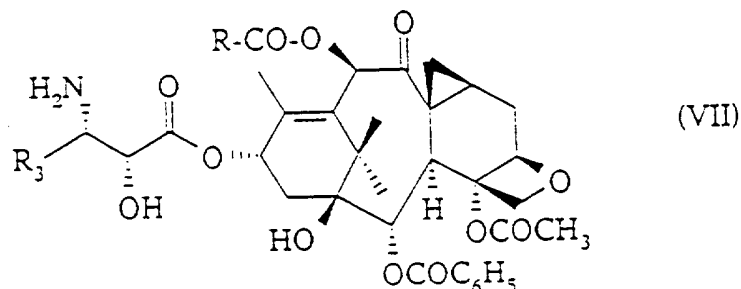
de entre os álcoois, os éteres, os ésteres, os hidrocarbonetos alifáticos, os hidrocarbonetos alifáticos halogenados, os hidrocarbonetos aromáticos ou os nitrilos, a uma temperatura compreendida entre -10 e 60°C ,

2) quando R_6 e R_7 formam em conjunto um heterociclo saturado de 5 ou 6 membros e mais particularmente um ciclo oxazolidina de fórmula geral:



na qual R_1 é definido como anteriormente, R_8 e R_9 , idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, ou um radical aralquilo cuja porção alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono e a porção arilo representa, de preferência, um radical fenilo eventualmente substituído com um ou mais radicais alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono, ou um radical arilo representando, de preferência, um radical fenilo eventualmente substituído com um ou mais radicais alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono, ou então R_8 representa um radical alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono ou um radical tri-halometilo tal como triclorometilo ou um radical fenilo substituído com um radical tri-halometilo tal como triclorometilo e R_9 representa um átomo de hidrogénio, ou então R_8 e R_9 formam em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, um ciclo possuindo 4 a 7 membros, podendo a substituição do grupo protector formado por R_6 e R_7 por átomos de hidrogénio ser efectuada, conforme os significados de R_1 , R_8 e R_9 , da maneira seguinte:

a) quando R_1 representa um radical terc-butoxicarbonilo, R_8 e R_9 , idênticos ou diferentes, representam um radical alquilo ou um radical aralquilo (benzilo) ou arilo (fenilo), ou então R_8 representa um radical tri-halometilo ou um radical fenilo substituído com um radical tri-halometilo, e R_9 representa um átomo de hidrogénio, ou então R_8 e R_9 formam em conjunto um ciclo possuindo 4 a 7 membros, o tratamento do éster de fórmula geral (V) com um ácido inorgânico ou orgânico eventualmente num solvente orgânico tal como um álcool, conduz ao produto de fórmula geral:



na qual R_3 é definido como anteriormente, que é acilado por meio de cloreto de benzoílo no qual o núcleo fenilo está eventualmente substituído, de cloreto de tenoílo, de cloreto de furoílo ou de um produto de fórmula geral:



na qual R_2 é definido como anteriormente e X representa um átomo de halogéneo (flúor, cloro) ou uma porção $-O-R_2$ ou $-O-CO-O-R_2$, para obter um produto de fórmula geral (I) na qual Z representa um radical de fórmula geral (II).

De preferência, o produto de fórmula geral (V) é tratado com ácido fórmico a uma temperatura próxima de 20°C para proporcionar o produto de fórmula geral (VII).

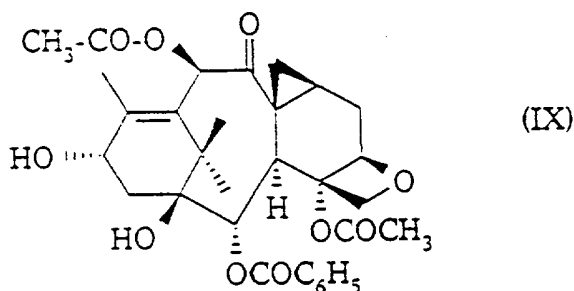
De preferência, a acilação do produto de fórmula geral (VII) por meio de um cloreto de benzoílo no qual o radical fenilo está eventualmente substituído, de cloreto de tenoílo ou de cloreto de furoílo ou de um produto de fórmula geral (VIII) é efectuada num solvente orgânico inerte seleccionado de entre os ésteres tais como o acetato de etilo, o acetato de isopropilo ou o acetato de n-butilo e os hidrocarbonetos alifáticos halogenados tais como o diclorometano ou o 1,2-dicloroetano em presença de uma base inorgânica tal como bicarbonato de sódio ou orgânica tal como a trietilamina. A reacção é efectuada a uma temperatura compreendida entre 0 e 50°C , de preferência próxima de 20°C .

b) quando R_1 representa um radical benzoílo eventualmente substituído, tenoílo ou furoílo ou um radical R_2O-CO- em que R_2 é definido como anteriormente, R_8 representa um átomo de hidrogénio ou um radical alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono ou um radical fenilo substituído com um ou mais radicais alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono e R_9

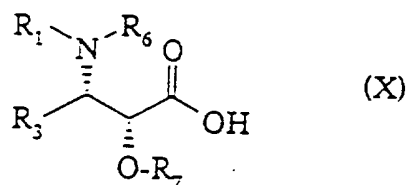
representa um átomo de hidrogénio, a substituição do grupo protector formado por R_6 e R_7 por átomos de hidrogénio efectua-se em presença de um ácido inorgânico (ácido clorídrico, ácido sulfúrico) ou orgânico (ácido acético, ácido metanossulfónico, ácido trifluorometanossulfónico, ácido p-toluenossulfónico) utilizado só ou em mistura em quantidade estequiométrica ou catalítica, operando num solvente orgânico seleccionado de entre os álcoois, os éteres, os ésteres, os hidrocarbonetos alifáticos, os hidrocarbonetos alifáticos halogenados e os hidrocarbonetos aromáticos, a uma temperatura compreendida entre -10 e 60°C , de preferência entre 15 e 30°C .

Os produtos de fórmula geral (III) podem ser obtidos nas condições descritas no pedido internacional PCT WO 94/13654.

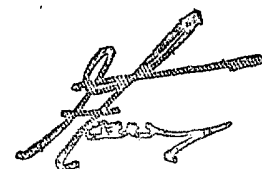
Os produtos de fórmula geral (III) podem também ser obtidos por esterificação de um derivado de bacatina III de fórmula:



por meio de um ácido de fórmula geral:



onde R_1 , R_3 , R_6 e R_7 são definidos como anteriormente, ou de um derivado deste ácido tal como um halogeneto, o anidrido simétrico ou um anidrido misto, seguida de substituição do radical acetoxi em 10 por um radical hidroxi.

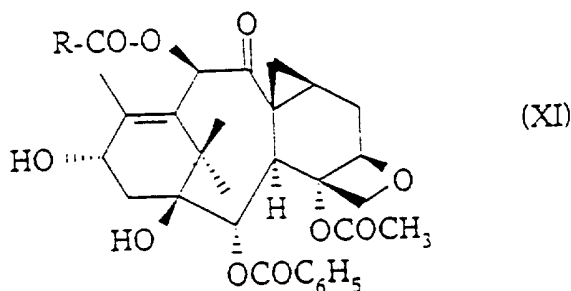


A esterificação efectua-se em condições análogas às anteriormente descritas para a esterificação de um produto de fórmula geral (III) por meio de um ácido de fórmula geral (IV).

A substituição do radical acetoxi em 10 por um radical hidroxil efectua-se geralmente por meio de iodeto de zinco.

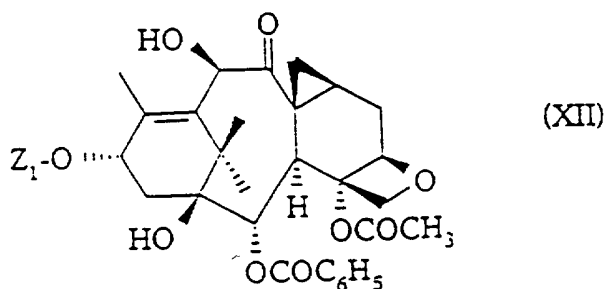
O produto de fórmula (IX) pode ser obtido nas condições descritas no pedido de patente internacional PCT WO 94/13654 por acção de um halogeneto de metal alcalino (iodeto de sódio, fluoreto de potássio) ou de um azoteto de metal alcalino (azoteto de sódio) ou de um sal de amónio quaternário ou de um fosfato de metal alcalino sobre o 2 α -benzoíloxi-4 α ,10 β -diacetoxi-1 β ,13 α -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-7 β -trifluorometilsulfoniloxi-9-oxo-11-taxeno.

Os produtos de fórmula geral (I) onde Z representa um radical de fórmula geral (II) podem também ser obtidos por esterificação de um produto de fórmula geral:



onde R é definido como anteriormente, por meio de um ácido de fórmula geral (X), ou de um derivado deste ácido tal como um halogeneto, o anidrido simétrico ou um anidrido misto, para obter um produto de fórmula geral (V) cujos grupos protectores R₆ ou R₇ e R₇ estão substituídos por átomos de hidrogénio nas condições descritas anteriormente.

Os produtos de fórmula geral (XI), isto é, os produtos de fórmula geral (I) onde Z representa um átomo de hidrogénio, podem ser obtidos por esterificação de um produto de fórmula:





onde Z_1 representa um agrupamento protector da função hidroxil tal como um radical sililado como o radical trietilsililo, por meio de um ácido de fórmula geral (IV), ou de um derivado deste ácido tal como um halogeneto ou o anidrido simétrico ou um anidrido misto, nas condições anteriormente descritas para a esterificação de um produto de fórmula geral (III) por meio de um ácido de fórmula geral (IV) ou de um derivado deste ácido, seguida da substituição do agrupamento protector Z_1 por um átomo de hidrogénio em condições que não atinjam o resto da molécula.

O produto de fórmula geral (XII) pode ser obtido nas condições descritas no pedido de patente internacional PCT WO 94/13654.

Os novos produtos de fórmula geral (I), obtidos pela utilização dos processos segundo o invento, podem ser purificados segundo métodos já conhecidos como a cristalização ou a cromatografia.

Os produtos de fórmula geral (I) onde Z representa um radical de fórmula geral (II) apresentam propriedades biológicas notáveis.

In vitro, a avaliação da actividade biológica é efectuada sobre a tubulina extractada do cérebro do porco pelo método de M.L. Shelanski e col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 70, 765-768 (1973). O estudo da despolimerização dos microtúbulos em tubulina realiza-se segundo o método de G. Chauvière e col., *C.R. Acad. Sci.*, 293, série II, 501-503 (1981). Neste estudo os produtos de fórmula geral (I) onde Z representa um radical de fórmula geral (II) têm-se mostrado pelo menos tão activos como o taxol e o Taxotere.

In vivo, os produtos de fórmula geral (I) onde Z representa um radical de fórmula geral (II) têm-se mostrado activos no ratinho enxertado com melanoma B16 em doses compreendidas entre 1 e 10 mg/kg por via intraperitoneal, assim como sobre outros tumores líquidos ou sólidos.

Os novos produtos possuem propriedades antitumorais e mais particularmente uma actividade sobre os tumores que são resistentes ao Taxol[®] ou ao Taxotère[®]. Estes tumores compreendem os tumores do cólon que têm uma expressão elevada do gene *mdr 1* (gene da resistência a múltiplas drogas). A resistência a múltiplas drogas é uma expressão habitual que se refere à resistência de um tumor a diferentes produtos de estruturas e de mecanismos de acção



diferentes. Os taxóides são geralmente conhecidos por serem fortemente reconhecidos pelos tumores experimentais tais como o P388/DOX, uma linhagem celular seleccionada pela sua resistência à doxorubicina (DOX) que sobreexpressa o *mdr 1*.

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção.

Exemplo 1

A uma solução de 62 mg de ácido 2-piridino-carboxílico em 25 cm³ de acetato de etilo anidro, mantida sob atmosfera de argon e sob agitação, juntam-se, a uma temperatura próxima de 20°C, 380 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-1 β ,10 β -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo, 25 mg de 4-dimetilamino-piridina, 0,5 g de peneiro molecular de 4Å e 151 mg de N,N'-díciclo-hexilcarbodiimida. A mistura reaccional é mantida sob agitação durante 16 horas a uma temperatura próxima de 20°C, depois juntam-se 20 mg de ácido 2-piridino-carboxílico, 8 mg de 4-dimetilaminopiridina, 100 mg de peneiro molecular de 4Å e 50 mg de N,N'-díciclo-hexilcarbodiimida, e mantém-se de novo sob agitação durante 4 horas. A mistura reaccional é filtrada sobre vidro poroso coberto com celite. O vidro poroso é lavado com 100 cm³ de acetato de etilo, os filtrados são reunidos, lavados sucessivamente com 15 cm³ de uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com 5 vezes 10 cm³ de água destilada, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados a secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 40°C. Obtêm-se 715 mg de um merengue branco que é purificado por cromatografia sobre 40 g de sílica (0,04-0,063 mm) contidos numa coluna de 2 cm de diâmetro [eluente: diclorometano-metanol (99-1 em volume)] recolhendo fracções de 10 cm³. As fracções que não contêm senão o produto desejado são reunidas e concentradas à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 40°C. Obtêm-se assim 297 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-10 β -(2-piridilcarbonil)oxi-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco.

290 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-10 β -(2-piridil-carbonil)oxi-19-nor-11-taxen-13 α -ilo são dissolvidos em 5,7 cm³ de uma solução etanólica 0,1N de ácido clorídrico. A solução assim obtida é agitada durante 1 hora a uma temperatura próxima de 20°C, depois concentrada à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) a



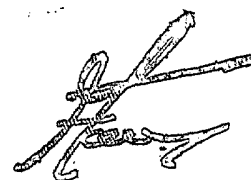
uma temperatura próxima de 40°C. O sólido residual é dissolvido em 50 cm³ de diclorometano e a solução obtida é lavada sucessivamente com 2 vezes 3 cm³ de uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com 3 vezes 5 cm³ de água destilada, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 40°C. Obtêm-se 270 mg de um merengue branco que é purificado por cromatografia sobre 30 g de sílica (0,04-0,063 mm) contidos numa coluna de 2 cm de diâmetro [eluente: diclorometano-metanol (99-1 em volume)] recolhendo-se fracções de 10 cm³. As fracções que não contêm senão o produto pretendido são reunidas e concentradas à secura sob pressão reduzida (0,27 kPa) a 20°C durante 16 horas. Obtêm-se assim 189 mg de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-10 β -(2-piridil-carbonil)oxi-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco cujas características são as seguintes:

- poder rotatório: $[\alpha]_{20}^D = -24$ (c=0,52; metanol)

- espectro RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃; deslocamentos químicos δ em ppm; constante de acoplamento J em Hz): 1,28 (s,9H:-C(CH₃)₃); 1,41 (s,3H:-CH₃ em 16 ou 17); 1,44 (mt,1H:-H em 7); 1,57 (s,3H:-CH₃ em 16 ou 17); 1,69 e 2,25 (respectivamente dd e mt,J=6 e 5,5, 1H cada:-CH₂- em 19); 1,89 (s,1H:-OH em 1); 1,92 (s,3H:-CH₃); 2,11 e 2,50 (respectivamente d largo e dt,J=16 e J=16 e 4,5, 1H cada:-CH₂- em 6); 2,25 e 2,39 (2 mt,1H cada:-CH₂- em 14); 2,40 (s,3H:-COCH₃); 3,29 (mt,1H:-OH em 2'); 4,04 e 4,32 (2 d,J=9, 1H cada:-CH₂- em 20); 4,15 (d,J=7,5, 1H:-H em 3); 4,62 (mt,1H:-H em 2'); 4,74 (d,J=4,5, 1H:-H em 5); 5,28 (d largo,J=10, 1H:-H em 3'); 5,35 (d,J=10, 1H:-CONH-); 5,61 (d,J=7,5, 1H:-H em 2); 6,28 (t largo,J=9, 1H:-H em 13); 6,64 (s,1H:-H em 10); de 7,25 a 7,45 (mt,5H:-C₆H₅ em 3'); 7,51 [(mt,3H:-OCOC₆H₅ (-H em 3 e H em 5) e -C₅H₄N(-H em 5)]; 7,60 [(t, J=7,5, 1H:-OCOC₆H₅ (-H em 4)]; 7,85 [(dt,J=8 e 1,5, 1H:-C₅H₄N (-H em 4)]; 8,11 [(d,J=8, 1H:-C₅H₄N (-H em 3)]; 8,15 [(d,J=7,5, 2H:-OCOC₆H₅ (-H em 2 e -H em 6)]; 8,80 [(d largo,J=4,5, 1H:-C₅H₄N (-H em 6)].

O (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-1 β ,10 β -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo pode ser preparado do seguinte modo:

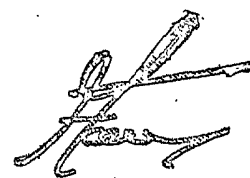
A uma solução de 5,5 g de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 2 α -benzoíloxi-4 α ,10 β -diacetoxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo em 200 cm³ de metanol anidro, mantida sob



atmosfera de árgon e sob agitação, juntam-se a uma temperatura próxima de 20°C, 20 g de peneiro molecular de 4Å em pó e 9,3 g de iodeto de zinco. O meio reaccional é mantido sob agitação durante 3 dias a uma temperatura próxima de 20°C, depois juntam-se 3,72 g de iodeto de zinco e 4 g de peneiro molecular de 4Å e continua a agitar-se durante 24 horas a uma temperatura próxima de 20°C. A mistura reaccional é filtrada sobre vidro poroso, coberto com celite. O vidro poroso é lavado com 100 cm³ de diclorometano e os filtrados são reunidos e vertidos em 200 cm³ de água destilada. A mistura bifásica é agitada durante 30 minutos, depois a fase aquosa é separada por decantação e reextractada com 3 vezes 200 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, lavadas com 50 cm³ de água destilada, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 40°C. Obtêm-se 5,3 g de um merengue branco que é purificado por cromatografia sobre 160 g de sílica (0,04-0,063 mm) contidos numa coluna de 3,8 cm de diâmetro [eluente: diclorometano-metanol (99-1 em volume)] recolhendo-se fracções de 100 cm³. As fracções que não contêm senão o produto pretendido são reunidas e concentradas à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 40°C. Obtêm-se assim 3,7 g de um merengue branco que é purificado por cromatografia sobre 175 g de sílica (0,04-0,063 mm) contidos numa coluna de 3,8 cm de diâmetro [eluente: diclorometano-metanol (99,6-0,4 em volume)] recolhendo-se fracções de 50 cm³. As fracções que não contêm senão o produto pretendido são reunidas e concentradas à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 40°C. Obtêm-se assim 1,78 g de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4α-acetoxi-2α-benzoíloxi-1β,10β-di-hidroxi-5β,20-epoxi-7β,8β-metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13α-ilo sob a forma de um merengue branco.

O (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 2α-benzoíloxi-4α,10β-diacetoxi-5β,20-epoxi-1β-hidroxi-7β,8β-metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13α-ilo pode ser preparado do seguinte modo:

A uma solução de 4,01 g de ácido (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxílico em 190 cm³ de acetato de etilo anidro, mantida sob atmosfera de árgon e sob agitação, juntam-se, a uma temperatura próxima de 20°C, 4,75 g de 2α-benzoíloxi-4α,10β-diacetoxi-1β,13α-di-hidroxi-5β,20-epoxi-7β,8β-metileno-9-oxo-19-nor-11-taxeno, 0,5 g de 4-dimetilamino-piridina e 3,01 g de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida. A mistura reaccional é mantida sob agitação durante 2 horas a uma temperatura próxima de 20°C, depois filtrada sobre vidro poroso coberto com celite. O vidro poroso é lavado com 2 vezes 50 cm³ de acetato de etilo e os filtrados são reunidos, lavados com 5 vezes 50 cm³ de água



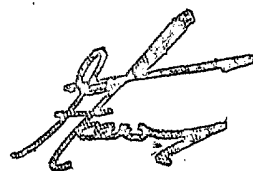
destilada, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 40°C. Obtêm-se 9,67 g de um merengue amarelo que é retomado com 70 cm³ de óxido de diisopropilo. A suspensão obtida é agitada durante 1 hora a uma temperatura próxima de 20°C, depois filtrada sobre vidro poroso. O vidro poroso é lavado com 2 vezes 20 cm³ de óxido de diisopropilo e os filtrados são reunidos e concentrados à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 40°C. Obtêm-se 8,09 g de um merengue amarelo que é purificado por cromatografia sobre 250 g de sílica (0,063-0,2 mm) contidos numa coluna de 3,8 cm de diâmetro [eluente: diclorometano-metanol (99-1 em volume)], recolhendo-se fracções de 100 cm³. As fracções que não contêm senão o produto pretendido são reunidas e concentradas à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 40°C. Obtêm-se assim 7,23 g de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 2 α -benzoíloxi-4 α ,10 β -diacetoxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco.

O ácido (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxílico pode ser preparado do seguinte modo:

Uma solução de 10,0 g de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenil-propionato de metilo e de 0,25 g de p-toluenossulfonato de piridínio em 200 cm³ de tolueno é desidratada por destilação de 20 cm³ de solvente. Juntam-se 6,34 cm³ de dimetilacetal do p-metoxibenzaldeído ao longo de 5 minutos sobre a mistura reaccional aquecida à ebulição. Durante a adição, destilam-se 50 cm³ de solvente e depois destilam-se ainda 100 cm³ do solvente. Após arrefecimento a uma temperatura próxima de 20°C, juntam-se, ao longo de 10 minutos, 80 cm³ de ciclo-hexano. A mistura é arrefecida a 0-5°C. A pasta obtida é filtrada sobre vidro poroso e o bolo da filtração é lavado com 40 cm³ de ciclo-hexano, depois seco sob pressão reduzida a uma temperatura próxima de 20°C. Obtêm-se assim, com um rendimento de 74%, 10,39 g de (2R,4S,5R)-3-t.butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-5-metoxicarbonil-1,3-oxazolidina cujas características são as seguintes:

- espectro infravermelho (em comprimido com KBr): bandas de absorção características a 3100-3000, 2980, 2960, 2930, 2910, 2840, 1740, 1700, 1614, 1514, 1460, 1435, 1390, 1370, 1245, 1175, 1165, 816, 760 e 700 cm⁻¹.

- espectro de ressonância magnética nuclear do protão (400 MHz; CDCl₃; temperatura: 323°K; deslocamentos químicos δ em ppm; constantes de acoplamento J em Hz): 1,11 (s,9H); 3,60 (s,3H); 3,82 (s,3H); 4,58 (d,J=5, 1H); 5,42 (d largo,J=5, 1H); 6,38 (s largo,1H); 6,92



(d,J=7,5, 2H); 7,30 a 7,45 (mt,7H).

A uma solução de 3,0 g do produto obtido anteriormente em 27 cm³ de metanol, juntam-se 14 cm³ de uma solução aquosa contendo 0,31 g de hidróxido de lítio mono-hidratado. Agita-se durante 2 h a uma temperatura próxima de 20°C. O metanol é eliminado por destilação sob pressão reduzida, depois juntam-se 40 cm³ de diclorometano. Sob forte agitação, a mistura reaccional é acidificada por adição de ácido clorídrico 1N até pH = 1. Após decantação, a fase aquosa é extractada 2 vezes com 40 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas reunidas são secas sobre sulfato de sódio. Após filtração e evaporação do solvente, obtêm-se, com um rendimento de 94,5%, 2,88 g de ácido (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxílico cujas características são as seguintes:

- espectro infravermelho (em comprimido com KBr): bandas de absorção características a 3325-2675, 2980, 2955, 2935, 2845, 1755, 1700, 1615, 1590, 1515, 1460, 1250, 1175, 1030, 835, 765 e 705 cm⁻¹.

- espectro de ressonância magnética nuclear do protão (250 MHz; CDCl₃; deslocamentos químicos δ em ppm; constantes de acoplamento J em Hz): 1,08 (s,9H); 3,82 (s,3H); 4,61 (d,J=5, 1H); 5,42 (d largo,J=5, 1H); 6,38 (s largo,1H); 6,92 (d,J=7,5, 2H); 7,30 a 7,45 (mt,7H).

O 2 α -benzoíloxi-4 α ,10 β -diacetoxi-1 β ,13 α -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxeno pode ser preparado do seguinte modo:

A uma solução de 3,85 g de 2 α -benzoíloxi-4 α ,10 β -diacetoxi-1 β ,13 α -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-9-oxo-7 β -trifluorometilsulfoniloxi-11-taxeno numa mistura de 75 cm³ de acetonitrilo e de 7,5 cm³ de tetra-hidrofurano anidro, mantida sob atmosfera de árgon e sob agitação, juntam-se, a uma temperatura próxima de 20°C, 1,9 g de peneiro molecular de 4Å, em pó, e 5,8 g de cloreto de sódio. A mistura reaccional é agitada durante 30 minutos, a uma temperatura próxima de 20°C, depois aquecida até refluxo (75°C) e mantida sob refluxo durante 2,5 horas. Após arrefecimento até uma temperatura próxima de 20°C, a mistura reaccional é filtrada sobre vidro poroso. O vidro poroso é lavado com 3 vezes 80 cm³ de diclorometano, os filtrados são reunidos, lavados sucessivamente com 25 cm³ de uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com 2 vezes 25 cm³ de água destilada, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 40°C. Obtêm-se assim 3,5 g de um merengue branco que é purificado por cromatografia sobre 140 g de sílica (0,063-0,2 mm) contidos numa coluna de 3,5 cm de diâmetro [eluente: diclorometano-metanol



(99-1 em volume) recolhendo-se fracções de 50 cm³. As fracções que não contêm senão o produto pretendido são reunidas e concentradas à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 40°C. Obtêm-se assim 2,7 g de 2 α -benzoíloxi-4 α ,10 β -diacetoxi-1 β ,13 α -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-11-taxeno sob a forma de um merengue branco.

O 2 α -benzoíloxi-4 α ,10 β -diacetoxi-1 β ,13 α -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-9-oxo-7 β -trifluorometilsulfoniloxi-11-taxeno pode ser preparado do seguinte modo:

A uma solução de 0,59 g de 2 α -benzoíloxi-4 α ,10 β -diacetoxi-5 β ,20-epoxi-9-oxo-1 β ,7 β ,13 α -tri-hidroxi-11-taxeno (bacatina III) em 50 cm³ de diclorometano, mantida sob atmosfera de argon e sob agitação, juntam-se, a uma temperatura próxima de 20°C, 0,32 cm³ de piridina anidra e depois, gota a gota, a uma temperatura próxima de 20°C, 0,25 cm³ de anidrido trifluorometanossulfónico. O meio reaccional é em seguida aquecido sob refluxo (40°C) durante 3 horas e depois juntam-se 0,08 cm³ de anidrido trifluorometanossulfónico e prossegue-se o aquecimento sob refluxo durante 1 hora. Após arrefecimento até uma temperatura próxima de 20°C, o meio reaccional é vertido numa mistura de 50 cm³ de diclorometano e de 20 cm³ de água destilada. A fase orgânica é separada por decantação, lavada sucessivamente com 10 cm³ de uma solução aquosa 1N de ácido clorídrico e com 2 vezes 10 cm³ de água destilada, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 40°C. Obtêm-se 0,75 g de um merengue branco que é purificado por cromatografia sobre 60 g de sílica (0,063-0,2 mm) contidos numa coluna de 2,5 cm de diâmetro [eluente: diclorometano-metanol (98,5-1,5 em volume)], recolhendo-se fracções de 20 cm³. As fracções que não contêm senão o produto pretendido são reunidas e concentradas à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 40°C. Obtêm-se assim 0,675 g de 2 α -benzoíloxi-4 α ,10 β -diacetoxi-1 β ,13 α -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-9-oxo-7 β -trifluorometilsulfoniloxi-11-taxeno sob a forma de um merengue branco.

A 2 α -benzoíloxi-4 α ,10 β -diacetoxi-5 β ,20-epoxi-9-oxo-1 β ,7 β ,13 α -tri-hidroxi-11-taxeno (bacatina III) pode ser preparada do seguinte modo:

A uma solução de 293,9 g de 10-desacetil-bacatina III em 2,7 litros de piridina, juntam-se ao longo de uma hora e vinte minutos, 182 g de cloreto de trietilsililo. A solução obtida é agitada durante 40 horas a 5°C. Juntam-se então 360 g de anidrido acético, mantendo a temperatura de 5°C. A suspensão obtida é agitada durante 48 horas a 20°C, depois vertida sobre 40 litros de água gelada. O precipitado obtido é separado por filtração, depois lavado com 8



vezes 2 litros de água e por fim dissolvido em 3 litros de acetato de etilo. A fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio. Após filtração e concentração sob pressão reduzida, o produto obtido é cristalizado em óxido de isopropilo. Obtêm-se assim, com um rendimento de 77%, a 7-trietilsilil-bacatina III cujas características são as seguintes:

- ponto de fusão: 254°C

- espectro de ressonância magnética nuclear do próton: (400 MHz; CDCl₃, δ em ppm): 0,58 (mt,6H:CH₂ etilo); 0,92 (t,J=7,5 Hz,9H:CH₃ etilo); 1,02 (s,3H:CH₃); 1,18 (s,3H:CH₃); 1,68 (s,3H:CH₃); 1,75 (s largo,1H:OH em 1); 1,87 e 2,53 (2 mt,1H cada:CH₂ em 6); 2,18 (s,6H:CH₃ e COCH₃); 2,27 (mt,2H:CH₂ em 14); 2,28 (s,3H:COCH₃); 2,47 (s largo,1H:OH em 13); 3,88 (d,J=7 Hz,1H:H em 3); 4,13 e 4,30 (2d,J=8,5 Hz,1H cada:CH₂ em 20); 4,50 (dd,J=11 e 7 Hz,1H:H em 7); 4,81 (mt,1H:H em 13); 4,95 (d largo,J=10 Hz,1H:H em 5); 5,63 (d,J=7,1H:H em 2); 6,46 (s,1H:H em 10); 7,46 (t,J=8,5 Hz,2H:-OCOC₆H₅ H em meta); 7,60 (t,J=8,5 Hz,1H:-OCOC₆H₅ H em para); 8,10 (d,J=8,5 Hz,2H:-OCOC₆H₅ H em orto).

A uma solução de 350 mg de 7-trietilsilil-bacatina III em 3 cm³ de acetonitrilo e 2,4 cm³ de piridina, juntam-se 2,3 g de ácido trifluoroacético. Agita-se durante 48 horas a 50°C. Após arrefecimento, a mistura reaccional é retomada com 50 cm³ de cloreto de metileno, lavada com 2 vezes 5 cm³ de água destilada, 10 cm³ de ácido clorídrico N e 2 vezes 5 cm³ de água destilada e seca sobre sulfato de magnésio. Após filtração e concentração à secura sob pressão reduzida, obtêm-se 330 mg de um produto que é purificado por cromatografia sobre 30 g de sílica contidos numa coluna de 2 cm de diâmetro, eluindo com uma mistura de cloreto de metileno-metanol (99-1 em volume). Os 300 primeiros cm³ eluídos são eliminados. Os 275 cm³ seguintes fornecem, após concentração à secura, 235 mg de bacatina III sob a forma de um merengue branco. O rendimento é de 83%.

Exemplo 2

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 270 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4α-acetoxi-2α-benzoíloxi-1β,10β-di-hidroxi-5β,20-epoxi-7β,8β-metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13α-ilo e de 46 mg de ácido 2-tiofenocarboxílico, obtêm-se 230 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4α-acetoxi-2α-benzoíloxi-5β,20-epoxi-1β-hidroxi-7β,8β-metileno-9-oxo-10β-(2-tienil-carbonil)oxi-19-nor-11-taxen-13α-ilo sob a forma de um merengue branco.



Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 225 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-10 β -(2-tienil-carbonil)oxi-19-nor-11-taxen-13 α -ilo obtêm-se 151 mg de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenil-propionato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-10 β -(2-tienil-carbonil)oxi-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco cujas características são as seguintes:

- poder rotatório: $[\alpha]_{20}^D = -23^\circ$ (c=0,5; metanol)

- espectro de RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; deslocamentos químicos δ em ppm; constantes de acoplamento J em Hz): 1,27 (s,9H:-C(CH $_3$) $_3$); 1,32 (s,3H:-CH $_3$ em 16 ou em 17); 1,39 (s,3H:-CH $_3$ em 16 ou em 17); 1,43 (mt,1H:-H em 7); 1,70 e 2,27 (respectivamente dd e mt,J=6,5 e 5, 1H cada:-CH $_2$ - em 19); 1,89 (s,1H:-OH em 1); 1,91 (s,3H:CH $_3$); 2,13 e 2,48 (respectivamente d largo e dt,J=16 e J=16 e 4,5; 1H cada:-CH $_2$ - em 6); 2,25 e 2,39 (respectivamente dd e mt,J=15,5 e 9, 1H cada:-CH $_2$ - em 14); 2,39 (s,3H:COCH $_3$); 3,28 (mt,1H:-OH em 2'); 4,05 e 4,33 (2 d,J=9, 1H cada:-CH $_2$ - em 20); 4,14 (d,J=7,5, 1H:-H em 3); 4,62 (mt,1H:-H em 2'); 4,75 (d,J=4,5, 1H:-H em 5); 5,28 (d largo,J=10, 1H:-H em 3'); 5,37 (d,J=10, 1H:-CONH-); 5,72 (d,J=7,5, 1H:-H em 2); 6,30 (t largo,J=9, 1H:-H em 13); 6,52 (s,1H:-H em 10); 7,15 [(dd,J=5 e 3,5, 1H:-C $_4$ H $_3$ S (-H em 4)]; de 7,25 a 7,45 (mt,5H:-C $_6$ H $_5$ em 3'); 7,51 [t,J=7,5, 2H:-OCOC $_6$ H $_5$ (-H em 3 e H em 5)]; 7,61 [t,J=7,5, 1H:-OCOC $_6$ H $_5$ (-H em 4)]; 7,62 [dd,J=5 e 1,5, 1H:-C $_4$ H $_3$ S (-H em 5)]; 7,88 [dd,J=3,5 e 1,5, 1H:-C $_4$ H $_3$ S (-H em 3)]; 8,15 (d,J=7,5, 2H:-OCOC $_6$ H $_5$ (-H em 2 e H em 6)).

Exemplo 3

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 270 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-1 β ,10 β -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo e de 0,038 cm 3 de ácido ciclopentanocarboxílico, obtêm-se 187 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-10 β -ciclopentilcarboniloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco.



Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 182 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-10 β -ciclopentilcarboniloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo, obtêm-se 100 mg de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenil-propionato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-10 β -ciclopentilcarboniloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor 11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco cujas características são as seguintes:

- poder rotatório: $[\alpha]_{20}^D = -40$ (c=0,5; metanol).

- espectro de RMN 1H (300 MHz; $CDCl_3$; deslocamentos químicos δ em ppm; constantes de acoplamento J em Hz): 1,26 (s,3H:- CH_3 em 16 ou em 17); 1,29 (s,3H:- CH_3 em 16 ou em 17); 1,29 (s,9H:-C(CH_3) $_3$); 1,40 (mt,1H:- H em 7); de 1,50 a 1,80 [(mt,4H:- C_5H_9 (- CH_2 em 3 e - CH_2 em 4) e 1H - CH_2 em 19)]; 1,86 (s,4H:- CH_3 e - OH em 1); de 1,85 a 2,05 [(mt,4H:- C_5H_9 (- CH_2 em 2 e - CH_2 em 5)]; 2,11 e 2,47 (respectivamente d largo e dt,J=16 e J=16 e 4,5, 1H cada:- CH_2 - em 6); 2,22 e 2,38 (respectivamente dd e mt,J=15,5 e 9, 1H cada:- CH_2 - em 14); 2,25 (mt,1H:- CH_2 - em 19); 2,39 (s,3H:- $COCH_3$); 2,90 (mt,1H:- C_5H_9 (- CH < em 1)]; 3,26 (mt,1H:- OH em 2'); 4,03 e 4,31 (2 d,J=9, 1H cada:- CH_2 - em 20); 4,11 (d,J=7,5, 1H:- H em 3); 4,62 (mt,1H:- H em 2'); 4,74 (d,J=4,5, 1H:- H em 5); 5,28 (d largo,J=10, 1H:- H em 3'); 5,35 (d,J=10, 1H:- $CONH$ -); 5,68 (d,J=7,5, 1H:- H em 2); 6,27 (t largo,J=9, 1H:- H em 13); 6,32 (s,1H:- H em 10); de 7,25 a 7,45 (mt,5H:- C_6H_5 em 3'); 7,51 [(t,J=7,5, 2H:- $OCOC_6H_5$ (- H em 3 e H em 5)]; 7,60 [(t,J=7,5, 1H:- $OCOC_6H_5$ (H em 4)]; 8,15 (d,J=7,5, 2H:- $OCOC_6H_5$ (- H em 2 e H em 6).

Exemplo 4

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 270 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-1 β ,10 β -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo e de 0,028 cm^3 de ácido ciclopropanocarboxílico obtêm-se 110 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-10 β -ciclopropilcarboniloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco.

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 110 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -



benzoíloxi-10 β -ciclopropilcarboníloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo, obtêm-se 62 mg de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-10 β -ciclopropilcarboníloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco cujas características são as seguintes:

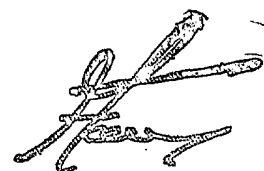
- poder rotatório: $[\alpha]_{20}^D = -35$ (c=0,5; metanol)

- espectro de RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3 ; deslocamentos químicos δ em ppm; constantes de acoplamento J em Hz): 0,98 e 1,13 (2 mt,2H cada: $-\text{C}_3\text{H}_5$ ($-\text{CH}_2-$ em 2 e $-\text{CH}_2-$ em 3)); 1,27 (s,3H: $-\text{CH}_3$ em 16 ou em 17); 1,30 (s,12H: $-\text{CH}_3$ em 16 ou em 17 e $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,38 (mt,1H: $-\text{H}$ em 7); 1,67 e 2,26 (respectivamente dd e mt, J=6,5 e 5, 1H cada: $-\text{CH}_2-$ em 19); 1,74 (mt,1H: $-\text{C}_3\text{H}_5$ ($-\text{CH}_2-$ em 1)); 1,86 (s,4H: $-\text{OH}$ em 1 e $-\text{CH}_2$); 2,12 e 2,44 (respectivamente d largo e dt, J=16 e J=16 e 4,5, 1H cada: $-\text{CH}_2-$ em 6); 2,25 e 2,38 (respectivamente dd e mt, J=16 e 9, 1H cada: $-\text{CH}_2-$ em 14); 2,38 (s,3H: $-\text{COCH}_3$); 3,27 (mt,1H: $-\text{OH}$ em 2'); 4,03 e 4,32 (2 d, J=9, 1H cada: $-\text{CH}_2-$ em 20); 4,10 (d, J=7,5, 1H: $-\text{H}$ em 3); 4,62 (mt,1H: $-\text{H}$ em 2'); 4,72 (d, J=4,5, 1H: $-\text{H}$ em 5); 5,29 (d largo, J=10, 1H: $-\text{H}$ em 3'); 5,36 (d, J=10, 1H: $-\text{CONH}-$); 5,67 (d, J=7,5, 1H: $-\text{H}$ em 2); 6,28 (t largo, J=9, 1H: $-\text{H}$ em 13); 6,34 (s,1H: $-\text{H}$ em 10); de 7,25 a 7,45 (mt,5H: $-\text{C}_6\text{H}_5$ em 3'); 7,51 [(t, J=7,5, 2H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ em 3 e H em 5))]; 7,61 [(t, J=7,5, 1H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ em 4))]; 8,15 [(d, J=7,5, 2H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ em 2 e H em 6))].

Exemplo 5

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 280 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-1 β ,10 β -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo e de 41,5 mg de ácido 2-furano-carboxílico, obtêm-se 201 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-10 β -(2-furil-carbonil)oxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco.

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 197 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-10 β -(2-furil-carbonil)oxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo obtêm-se 137 mg de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenil-



propionato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-10 β -(2-furil-carbonil)oxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco cujas características são as seguintes:

- poder rotatório: $[\alpha]_{20}^D = -19$ (c=0,5; metanol)

- espectro de RMN 1H (400 MHz; $CDCl_3$; deslocamentos químicos δ em ppm; constantes de acoplamento J em Hz): 1,28 (s,9H:-C(CH $_3$) $_3$); 1,32 (s,3H:-CH $_3$ em 16 ou em 17); 1,38 (s,3H:-CH $_3$ em 16 ou em 17); 1,43 (mt,1H:-H em 7); 1,70 e 2,28 (respectivamente dd e mt,J=7 e 5, 1H cada:-CH $_2$ - em 19); 1,89 (s,1H:-OH em 1); 1,91 (s,3H:-CH $_3$); 2,12 e 2,49 (respectivamente d largo e d,J=16 e J=16 e 4,5, 1H cada:-CH $_2$ - em 6); 2,27 e 2,40 (respectivamente dd e mt,J=16 e 9, 1H cada:-CH $_2$ - em 14); 2,40 (s,3H:-COCH $_3$); 3,26 (mt,1H:-OH em 2'); 4,05 e 4,33 (2 d,J=9, 1H cada:-CH $_2$ -em 20); 4,10 (d,J=7,5, 1H:-H em 3); 4,63 (mt,1H:-H em 2'); 4,72 (d,J=4,5, 1H:-H em 5); 5,29 (d largo,J=10, 1H:-H em 3'); 5,36 (d,J=10, 1H:-CONH-); 5,71 (d,J=7,5, 1H:-H em 2); 6,29 (t largo,J=9, 1H:-H em 13); 6,53 (s,1H:-H em 10); 6,56 [(dd,J=5 e 1,5, 1H:-C $_4$ H $_3$ O (-H em 4)]; 7,26 [(d,J=4, 1H:-C $_4$ H $_3$ O (-H em 3)]; de 7,25 a 7,45 (mt,5H:-C $_6$ H $_5$ em 3'); 7,51 [(t,J=7,5, 2H:-OCOC $_6$ H $_5$ (-H em 3 e H em 5)]; 7,61 [(t,J=7,5, 1H:-OCOC $_6$ H $_5$ (-H em 4)]; 7,64 [(s largo,1H:-C $_4$ H $_3$ O (-H em 5)]; 8,15 [(d,J=7,5, 2H:-OCOC $_6$ H $_5$ (-H em 2 e H em 6)].

Exemplo 6

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 280 mg de (2R,4S,5R)-3-ter-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-1 β ,10 β -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo e de 45 mg de ácido benzoico, obtêm-se 190 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α ,10 β -dibenzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco.

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 190 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α ,10 β -dibenzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo, obtêm-se 120 mg de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenil-propionato de 4 α -acetoxi-2 α ,10 β -dibenzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo



sob a forma de um merengue branco cujas características são as seguintes:

- poder rotatório: $[\alpha]_{20}^D = -28$ (c=0,5; metanol)
- espectro de RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3 ; deslocamentos químicos δ em ppm; constantes de acoplamento J em Hz): 1,29 (s,9H:-C(CH $_3$) $_3$); 1,34 (s,3H:-CH $_3$ em 16 ou em 17); 1,42 (s,3H:-CH $_3$ em 16 ou em 17); 1,42 (mt,1H:-H em 7); 1,69 e 2,27 (respectivamente dd e mt,J=7 e 5, 1H cada:-CH $_2$ - em 19); 1,91 (s,1H:-OH em 1); 1,92 (s,3H:-CH $_3$); 2,13 e 2,50 (respectivamente d largo e dt,J=16 e J=16 e 4,5, 1H cada:-CH $_2$ - em 6); 2,26 e 2,41 (respectivamente dd e mt,J=16 e 9, 1H cada:-CH $_2$ - em 14); 2,41 (s,3H:-COCH $_3$); 3,26 (mt,1H:-OH em 2'); 4,07 e 4,34 (2 d,J=9, 1H cada:-CH $_2$ - em 20); 4,18 (d,J=7,5, 1H:-H em 3); 4,63 (mt,1H:-H em 2'); 4,75 (d,J=4,5, 1H:-H em 5); 5,29 (d largo,J=10, 1H:-H em 3'); 5,37 (d,J=10, 1H:-CONH-); 5,73 (d,J=7,5, 1H:-H em 2); 6,29 (t largo,J=9, 1H:-H em 13); 6,60 (s,1H:-H em 10); de 7,25 a 7,45 (mt,5H:-C $_6$ H $_5$ em 3'); 7,49 e 7,51 [(2 t,J=7,5, 2H cada:-OCOC $_6$ H $_5$ (-H em 3 e H em 5)]; de 7,55 a 7,65 [(mt,2H:-OCOC $_6$ H $_5$ (-H em 4)]; 8,09 e 8,17 [(2 d,J=7,5, 2H cada:-OCOC $_6$ H $_5$ (-H em 2 e H em 6)].

Exemplo 7

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 300 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-1 β ,10 β -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo e de 0,686 cm 3 de anidrido 3-metil-2-propenoico, obtêm-se 237 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-10 β -(3-metil-2-propenoil)oxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco.

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 270 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-10 β -(3-metil-2-propenoil)oxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo, obtêm-se 192 mg de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenil-propionato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-10 β -(3-metil-2-propenoil)oxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco cujas características são as seguintes:



- poder rotatório: $[\alpha]_{20}^D = -34$ (c=0,5; metanol)
- espectro de RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3 ; deslocamentos químicos δ em ppm; constantes de acoplamento J em Hz): 1,27 (s,12H:-C(CH $_3$) $_3$ e -CH $_3$ em 16 ou em 17); 1,30 (s,3H:-CH $_3$ em 16 ou em 17); 1,39 (mt,1H:-H em 7); 1,67 e 2,26 (respectivamente dd e mt,J=6,5 e 5,5, 1H cada: -CH $_2$ em 19); 1,86 (s,4H:-OH em 1 e -CH $_3$); 1,93 (dd,J=7,5 e 1,5, 3H:-CH $_3$); 2,11 e 2,47 (respectivamente d largo e dt,J=16 e J=16 e 4,5, 1H cada:-CH $_2$ - em 6); 2,23 e 2,39 (respectivamente dd e mt,J=16 e 9, 1H cada:-CH $_2$ - em 14); 2,38 (s,3H:-COCH $_3$); 3,25 (mt,1H:-OH em 2'); 4,04 e 4,30 (2 d,J=9, 1H cada:-CH $_2$ - em 20); 4,12 (d,J=7,5, 1H:-H em 3); 4,62 (mt,1H:-H em 2'); 4,73 (d,J=4,5, 1H:-H em 5); 5,29 (d largo,J=10, 1H:-H em 3'); 5,36 (d,J=10, 1H:-CONH-); 5,68 (d,J=7,5, 1H:-H em 2); 5,98 [(dd,J=16 e 1,5, 1H:-OCOCH=CHCH $_3$)]; 6,27 (t largo,J=9, 1H:-H em 13); 6,40 (s,1H:-H em 10); 7,07 [(dt,J=16 e 7,5, 1H:-OCOCH=CH-CH $_3$)]; de 7,25 a 7,50 (mt,5H:-C $_6$ H $_5$ em 3'); 7,51 [(t,J=7,5, 2H:-OCOC $_6$ H $_5$ (-H em 3 e -H em 5)]; 7,61 [(t,J=7,5, 1H:-OCOC $_6$ H $_5$ (-H em 4)]; 8,15 [(d,J=7,5, 2H:-OCOC $_6$ H $_5$ (-H em 2 e H em 6)].

Exemplo 8

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 220 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-1 β ,10 β -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo e de 28 mg de ácido cloroacético, obtêm-se 100 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-10 β -cloroacetoxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco.

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 155 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-10 β -cloroacetoxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo, obtêm-se 64 mg de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenil-propionato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-10 β -cloroacetoxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco cujas características são as seguintes:

- poder rotatório: $[\alpha]_{20}^D = -39$ (c=0,5; metanol)
- espectro de RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3 ; deslocamentos químicos δ em ppm;



constantes de acoplamento J em Hz): 1,27 (s,3H:-CH₃ em 16 ou em 17); 1,29 (s,12H:-CH₃ em 16 ou em 17 e -C(CH₃)₃); 1,39 (mt,1H:-H em 7); 1,71 e 2,26 (respectivamente dd e mt,J=7 e 5,5, 1H cada:-CH₂- em 19); 1,87 (s,4H:-OH em 1 e -CH₃); 2,12 e 2,47 (respectivamente d largo e dt,J=16 e J=16 e 4,5, 1H cada:-CH₂- em 6); 2,27 e 2,38 (respectivamente dd e mt,J=16 e 9, 1H cada:-CH₂- em 14); 2,40 (s,3H:-COCH₃); 3,27 (mt,1H:-OH em 2'); 4,03 e 4,32 (2 d,J=9, 1H cada:-CH₂- em 20); 4,07 (d,J=7,5, 1H:-H em 3); 4,26 (AB limite,J=16, 2H:-OCOCH₂Cl); 4,62 (mt,1H:-H em 2'); 4,74 (d,J=4,5, 1H:-H em 5); 5,28 (d largo,J=10, 1H:-H em 3'); 5,35 (d,J=10, 1H:-CONH-); 5,68 (d,J=7,5, 1H:-H em 2); 6,28 (t largo,J=9, 1H:-H em 13); 6,38 (s,1H:-H em 10); de 7,25 a 7,45 (mt,5H:-C₆H₅ em 3'); 7,51 [(t,J=7,5, 2H:-OCOC₆H₅ (-H em 3 e H em 5)]; 7,61 [(t,J=7,5, 1H:-OCOC₆H₅ (-H em 4)]; 8,16 [(d,J=7,5, 2H:-OCOC₆H₅ (-H em 2 e H em 6)].

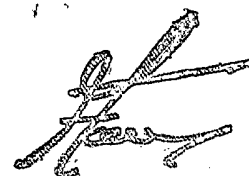
Exemplo 9

Operando como no Exemplo 7, mas a partir de 300 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-1 β ,10 β -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo e de 52,4 mg de ácido etoxicarbonilacético, obtêm-se 180 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-10 β -etoxicarbonilacetoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco.

Operando como no Exemplo 7, mas a partir de 190 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-10 β -etoxicarbonilacetoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo, obtêm-se 73 mg de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenil-propionato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-10 β -etoxicarbonilacetoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco cujas características são as seguintes:

- poder rotatório: $[\alpha]_{20}^D = -28$ (c=0,5; metanol)

- espectro de RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃; deslocamentos químicos δ em ppm; constantes de acoplamento J em Hz): 1,24 (s,3H:-CH₃ em 16 ou em 17); 1,28 (s,12H:-C(CH₃)₃ e -CH₃ em 16 ou em 17); 1,32 (t,J=7,5, 3H:-OCOCH₂COOCH₂CH₃); 1,41 (mt,1H:-H em 7); 1,72 e 2,22 (respectivamente dd e mt,J=6,5 e 5, 1H cada:-CH₂- em 19); 1,89 (s,4H:-OH em 1 e -CH₃); 2,15 e 2,50 (respectivamente d largo e dt,J=16 e J= 16 e 4,5, 1H cada: -CH₂- em 6); 2,28 e



2,40 (respectivamente dd e mt, J=16 e 9, 1H cada: -CH₂- em 14); 2,42 (s, 3H: -COCH₃); 3,32 (mt, 1H: -OH em 2'); 3,58 (AB limite, 2H: -OCOCH₂COOCH₂CH₃); 4,08 e 4,35 (2 d, J=9, 1H cada: -CH₂- em 20); 4,10 (d, J=7,5, 1H: -H em 3); 4,28 (q, J=7,5, 2H: -OCOCH₂COOCH₂CH₃); 4,63 (mt, 1H: -H em 2'); 4,75 (d, J=4,5, 1H: -H em 5); 5,29 (d largo, J=10, 1H: -H em 3'); 5,39 (d, J=10, 1H: -CONH-); 5,69 (d, J=7,5, 1H: -H em 2); 6,30 (t largo, J=9, 1H: -H em 13); 6,38 (s, 1H: -H em 10); de 7,25 a 7,50 (mt, 5H: -C₆H₅ em 3'); 7,53 [(t, J=7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H em 3 e H em 5)]; 7,62 [(t, J=7,5, 1H: -OCOC₆H₅ (-H em 4)]; 8,18 [(d, J=7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H em 2 e H em 6)].

Exemplo 10

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 300 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoiloxi-1 β ,10 β -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo e de 584 mg de anidrido acrílico, obtêm-se 160 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-10 β -acrililoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco.

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 196 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-10 β -acrililoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo, obtêm-se 113 mg de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenil-propionato de 4 α -acetoxi-10 β -acrililoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco cujas características são as seguintes:

- poder rotatório: $[\alpha]_{20}^D = -39$ (c=0,5; metanol)
- espectro de RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃; deslocamentos químicos δ em ppm; constantes de acoplamento J em Hz): 1,27 [s, 12H: -C(CH₃)₃ e CH₃ em 16 ou em 17]; 1,30 (s, 3H: -CH₃ em 16 ou em 17); 1,39 (mt, 1H: -H em 7); 1,68 e 2,26 (respectivamente dd e mt, J=6,5 e 5, 1H cada: -CH₂- em 19); 1,86 (s, 1H: -OH em 1); 1,88 (s, 3H: -CH₃); 2,13 e 2,49 (respectivamente d largo e dt, J=15 e J=15 e 4, 1H cada: -CH₂- em 6); 2,25 e 2,39 (2 mts, 1H cada: -CH₂- em 14); 2,38 (s, 3H: -COCH₃); 3,27 (mt, 1H: -OH em 2'); 4,06 e 4,34 (2 d, J=9, 1H cada: -CH₂- em 20); 4,13 (d, J=7, 1H: -H em 3); 4,63 (mt, 1H: -H em 2'); 4,75 (d, J=4, 1H: -H em 5); 5,29 (d largo, J=10, 1H: -H em 3'); 5,35 (d, J=10, 1H: -CONH-); 5,69 (d, J=7, 1H: -H em 2); 5,95 e



6,53 (2 dd, respectivamente $J=10$ e $1,5$ e $J=16$ e $1,5$, 1H cada: $-\text{OCOCH}=\text{CH}_2$); 6,27 (dd, $J=16$ e 10 , 1H: $-\text{OCOCH}=\text{CH}_2$); 6,29 (mt, 1H: -H em 13); 6,42 (s, 1H: -H em 10); de 7,25 a 7,45 (mt, 5H: $-\text{C}_6\text{H}_5$ em 3'); 7,53 [(t, $J=7,5$, 2H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ (-H em 3 e H em 5)]; 7,63 [(t, $J=7,5$, 1H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ (-H em 4)]; 8,17 [(d, $J=7,5$, 2H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ (-H em 2 e H em 6)].

Exemplo 11

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 250 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-1 β ,10 β -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo e de 41 mg de ácido 3-piridinocarboxílico, obtêm-se 269 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-10 β -(3-piridil-carbonil)oxi-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco.

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 264 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-10 β -(3-piridil-carbonil)oxi-19-nor-11-taxen-13 α -ilo, obtêm-se 169 mg de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenil-propionato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-10 β -(3-piridil-carbonil)oxi-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco cujas características são as seguintes:

- poder rotatório $[\alpha]_{20}^D = -25$ ($c=0,5$; metanol)
- espectro de RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3 ; deslocamentos químicos δ em ppm; constantes de acoplamento J em Hz): 1,29 [(s, 9H: $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,34 (s, 3H: $-\text{CH}_3$ em 16 ou em 17); 1,41 (s, 3H: $-\text{CH}_3$ em 16 ou em 17); 1,45 (mt, 1H: -H em 7); 1,74 e 2,29 (respectivamente dd e mt, $J=6,5$ e $5,5$, 1H cada: $-\text{CH}_2-$ em 19); 1,94 (s, 3H: $-\text{CH}_3$); 2,14 e 2,52 (respectivamente d largo e dt, $J=16$ e $J=16$ e 4 , 1H cada: $-\text{CH}_2-$ em 6); 2,29 e 2,43 (2 mts, 1H cada: $-\text{CH}_2-$ em 14); 2,43 (s, 3H: $-\text{COCH}_3$); 3,31 (mt, 1H: $-\text{OH}$ em 2'); 4,07 e 4,35 (2 d, $J=9$, 1H cada: $-\text{CH}_2-$ em 20); 4,17 (d, $J=7,5$, 1H: -H em 3); 4,64 (mt, 1H: -H em 2'); 4,77 (d, $J=4$, 1H: -H em 5); 5,30 (d largo, $J=10$, 1H: -H em 3'); 5,37 (d, $J=10$, 1H: $-\text{CONH}-$); 5,74 (d, $J=7,5$, 1H: -H em 2); 6,32 (t largo, $J=8,5$, 1H: -H em 13); 6,63 (s, 1H: -H em 10); de 7,25 a 7,45 (mt, 5H: $-\text{C}_6\text{H}_5$ em 3'); 7,45 [(dd, $J=8$ e $5,5$, 1H: $-\text{OCOC}_5\text{H}_4\text{N}$ (-H em 5)]; 7,53 [(t, $J=7,5$, 2H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ (-H em 3 e H em 5)]; 7,63 [(t, $J=7,5$, 1H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ (-H em 4))];



OCOC₆H₅ (-H em 4)]; 8,18 [(d,J=7,5, 2H:-OCOC₆H₅ (-H em 2 e -H em 6)]; 8,36 [(dt,J=8 e 1,5, 1H:-OCOC₅H₄N (-H em 4)]; 8,84 (dd,J=5,5 e 1,5, 1H:-OCOC₅H₄N (-H em 6)]; 9,29 [(d,J=1,5, 1H:-OCOC₅H₄N (-H em 2)].

Exemplo 12

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 250 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-1 β ,10 β -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo e de 42 mg de ácido 3-tiofeno-carboxílico, obtêm-se 180 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-10 β -(3-tenoilo)oxi-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco.

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 175 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-10 β -(3-tenoilo)oxi-19-nor-11-taxen-13 α -ilo, obtêm-se 102 mg de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenil-propionato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-10 β -(3-tenoilo)oxi-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco cujas características são as seguintes:

- poder rotatório: $[\alpha]_{20}^D = -16$ (c=0,5; metanol)

- espectro de RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃; deslocamentos químicos δ em ppm; constantes de acoplamento J em Hz): 1,30 [s,9H:-C(CH₃)₃]; 1,33 (s,3H:-CH₃ em 16 ou em 17); 1,40 (s,3H:-CH₃ em 16 ou em 17); 1,44 (mt,1H:-H em 7); 1,72 e 2,29 (2 dd, respectivamente J=6,5 e 5,5 e J=10 e 6,5, 1H cada:-CH₂- em 19); 1,92 (s,4H:-CH₃ e -OH em 1); 2,14 e 2,51 (respectivamente d largo e dt,J=16 e J=16 e 4, 1H cada:-CH₂- em 6); 2,26 e 2,42 (2 mts,1H cada:-CH₂- em 14); 2,42 (s,3H:-COCH₃); 3,27 (mt,1H:-OH em 2'); 4,06 e 4,32 (2 d,J=9, 1H cada:-CH₂- em 20); 4,17 (d,J=7,5, 1H:-H em 3); 4,63 (mt,1H:-H em 2'); 4,76 (d,J=4, 1H:-H em 5); 5,29 (d largo,J=10, 1H:-H em 3'); 5,35 (d,J=10, 1H:-CONH-); 5,72 (d,J=7,5, 1H:-H em 2); 6,30 (t largo,J=8,5, 1H:-H em 13); 6,53 (s,1H:-H em 10); de 7,25 a 7,45 [mt,6H:-C₆H₅ em 3' e -OCOC₄H₃S (-H em 5)]; 7,53 [(t,J=7,5, 2H:-OCOC₆H₅ (-H em 3 e H em 5)]; 7,57 [d largo,J=5,5, 1H:-OCOC₄H₃S (-H em 4)]; 7,62 [(t,J=7,5, 1H:OCOC₆H₅ (-H em 4)]; 8,17 [(d,J=7,5, 2H:-



OCOC₆H₅ (-H em 2 e H em 6)]; 8,19 [mt,1H:-OCOC₄H₃S (-H em 2)].

Exemplo 13

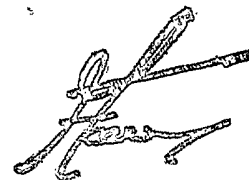
Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 300 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-1 β ,10 β -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo e de 713 mg de anidrido vinilacético, obtêm-se 114 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-10 β -alilcarboniloxi-2 α -benzoíloxi-1 β ,10 β --5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco.

O anidrido vinilacético pode ser preparado do seguinte modo:

A uma solução de 3,42 g de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida em 20 cm³ de diclorometano, mantida sob atmosfera de argon e sob agitação, juntaram-se gota a gota e a uma temperatura próxima de 20°C, 2,8 cm³ de ácido vinilacético. O meio reaccional é mantido sob agitação, a uma temperatura próxima de 20°C, durante 3 dias, depois é filtrado sobre vidro poroso coberto com Celite. O vidro poroso é lavado com 2 vezes 10 cm³ de diclorometano, os filtrados são reunidos e concentrados à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 40°C. Obtêm-se assim 2,96 g de anidrido vinilacético sob a forma de um óleo amarelo.

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 140 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-10 β -alilcarboniloxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo, obtêm-se 80 mg de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenil-propionato de 4 α -acetoxi-10 β -alilcarboniloxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco cujas características são as seguintes:

- poder rotatório: $[\alpha]_{20}^D = -34$ (c=0,5; metanol)
- espectro de RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃; deslocamentos químicos δ em ppm; constantes de acoplamento J em Hz): 1,26 (s,3H:-CH₃ em 16 ou em 17); 1,29 [s,12H:-C(CH₃)₃ e CH₃ em 16 ou em 17]; 1,38 (mt,1H:-H em 7); 1,69 e 2,26 (2 dd, respectivamente J=6,5 e 5,5 e



J=10 e 6,5, 1H cada:-CH₂- em 19); 1,84 (s,1H:-OH em 1); 1,85 (s,3H:-CH₃); 2,12 e 2,46 (respectivamente d largo e dt,J=16 e J=16 e 4, 1H cada:-CH₂- em 6); 2,24 e 2,40 (2 mts,1H cada:-CH₂- em 14); 2,40 (s,3H:-COCH₃); 3,27 (mt,3H:-OH em 2' e OCOCH₂-CH=CH₂); 4,05 e 4,32 (2 d,J=9, 1H cada:-CH₂- em 20); 4,11 (d,J=7,5, 1H:-H em 3); 4,63 (mt,1H:-H em 2'); 4,73 (d,J=4, 1H:-H em 5); 5,24 e 5,26 (2 dd, respectivamente J=8 e 2 e J=18 e 2, 1H cada:OCOCH₂-CH=CH₂); 5,29 (d largo,J=10, 1H:-H em 3'); 5,34 (d,J=10, 1H:-CONH-); 5,69 (d,J=7,5, 1H:-H em 2); 6,00 (mt,1H:OCOCH₂-CH=CH₂); 6,28 (t largo,J=8,5, 1H:-H em 13); 6,34 (s,1H:-H em 10); de 7,25 a 7,45 (mt,5H:C₆H₅ em 3'); 7,53 [(t,J=7,5, 2H:-OCOC₆H₅ (-H em 3 e H em 5)]; 7,62 [(t,J=7,5, 1H:-OCOC₆H₅ (-H em 4)]; 8,15 [(d,J=7,5, 2H:-OCOC₆H₅ (-H em 2 e H em 6)]

Exemplo 14

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 300 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-1 β ,10 β -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo e de 45 mg de ácido 3-furano-carboxílico, obtêm-se 282 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-1 β ,10 β -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-10 β -(3-furoil)oxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco.

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 282 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-10 β -(3-furoil)oxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo, obtêm-se 143 mg de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenil-propionato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-10 β -(3-furoil)oxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco cujas características são as seguintes:

- poder rotatório: $[\alpha]_{20}^D = -26$ (c=0,5; metanol)

- espectro de RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃; deslocamentos químicos δ em ppm; constantes de acoplamento J em Hz): 1,29 [mt,12H:-C(CH₃)₃ e -CH₃ em 16 ou em 17]; 1,35 (s,3H:-CH₃ em 16 ou em 17); 1,43 (mt,1H:-H em 7); 1,70 e 2,27 (2 dd, respectivamente J=6,5 e 5,5 e J=10 e 5,5, 1H cada:-CH₂- em 19); 1,87 (s,1H:-OH em 1); 1,92 (s,3H:-CH₃); 2,13 e 2,50 (respectivamente d largo e dt,J=16 e J=16 e 4, 1H cada:-CH₂- em 6); 2,27 e 2,40 (2 mts,1H cada:-CH₂- em 14); 2,40 (s,3H:-COCH₃); 3,27 (mt,1H:-OH em 2'); 4,05 e 4,33 (2 d,J=9, 1H

cada:-CH₂- em 20); 4,15 (d,J=7,5, 1H:-H em 3), 4,63 (mt,1H:-H em 2'); 4,76 (d,J=4,1H:-H em 5); 5,29 (d largo,J=10, 1H:-H em 3'); 5,36 (d,J=10, 1H:-CONH-); 5,72 (d,J=7,5, 1H:-H em 2); 6,30 (t largo,J=8,5, 1H:-H em 13); 6,52 (s,1H:-H em 10); 6,79 [(d,J=1,5, 1H:-OCOC₄H₃O (-H em 4)]; de 7,25 a 7,45 (mt,5H:-C₆H₅ em 3'); 7,48 [(t largo,J=1,5, 1H:-OCOC₄H₃O (-H em 5)]; 7,53 [(t,J=7,5, 2H:-OCOC₆H₅ (-H em 3 e H em 5)]; 7,63 [(t,J=7,5, 1H:-OCOC₆H₅ (-H em 4)]; 8,09 [s largo,1H:-OCOC₄H₃O (-H em 2)]; 8,17 [(d,J=7,5, 2H:-OCOC₆H₅ (-H em 2 e H em 6)].

Exemplo 15

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 300 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-1 β ,10 β -di-hidroxi-5 β ,20-epoxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-19-nor-11-taxen-13 α -ilo e de 50 mg de ácido 4-piridino-carboxílico, obtêm-se 295 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-10 β -(4-piridil-carbonil)oxi-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco.

Operando como no Exemplo 1, mas a partir de 296 mg de (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxilato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-10 β -(4-piridil-carbonil)oxi-19-nor-11-taxen-13 α -ilo, obtêm-se 159 mg de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenil-propionato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoíloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,8 β -metileno-9-oxo-10 β -(3-piridil-carbonil)oxi-19-nor-11-taxen-13 α -ilo sob a forma de um merengue branco cujas características são as seguintes:

- poder rotatório: $[\alpha]_{20}^D = -23$ (c=0,5; metanol)
- espectro de RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃; deslocamentos químicos δ em ppm; constantes de acoplamento J em Hz): 1,27 [(s,9H:-C(CH₃)₃); 1,32 (s,3H:-CH₃ em 16 ou em 17); 1,39 (s,3H:-CH₃ em 16 ou em 17); 1,42 (mt,1H:-H em 7); 1,70 e 2,27 (respectivamente dd e mt,J=6 e 5,5, 1H cada:-CH₂- em 19); 1,90 (s,3H:-CH₃); 1,91 (s,1H:-OH em 1); 2,13 e 2,50 (respectivamente d largo e dt,J=16 e J=16 e 4, 1H cada:-CH₂- em 6); 2,27 e 2,40 (2 mts,1H cada:-CH₂- em 14); 2,40 (s,3H:-COCH₃); 3,27 (mt,1H:-OH em 2'); 4,04 e 4,32 (2 d,J=9, 1H cada:-CH₂- em 20); 4,13 (d,J=7,5, 1H:-H em 3); 4,63 (mt,1H:-H em 2'); 4,76 (d,J=4, 1H:-H em 5); 5,27 (d largo,J=10, 1H:-H em 3'); 5,33 (d,J=10, 1H:-CONH-); 5,72 (d,J=7,5, 1H:-H em 2);

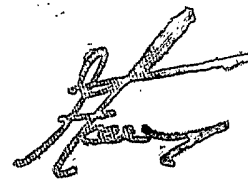


6,29 (t largo, J=8,5, 1H:-H em 13); 6,58 (s, 1H:-H em 10); de 7,25 a 7,45 (mt, 5H:-C₆H₅ em 3'); 7,53 [(t, J=7,5, 2H:-OCOC₆H₅ (-H em 3 e H em 5)]; 7,63 [(t, J=7,5, 1H:-OCOC₆H₅ (-H em 4)]; 7,88 [(dd, J=6 e 1,5, 2H:-OCOC₅H₄N (-H em 3 e -H em 5)]; 8,17 [(d, J=7,5, 2H:-OCOC₆H₅ (-H em 2 e -H em 6)]; 8,82 [(dd, J=6 e 1,5, 2H:-OCOC₅H₄N (-H em 2 e -H em 6)].

Os novos produtos de fórmula geral (I) na qual Z representa um radical de fórmula geral (II) manifestam uma actividade inibidora significativa da proliferação celular anormal e possuem propriedades terapêuticas que permitem o tratamento de doentes possuindo condições patológicas associadas a uma proliferação celular anormal. As condições patológicas incluem a proliferação celular anormal de células malignas ou não malignas de diversos tecidos e/ou órgãos, compreendendo, de modo não limitativo, os tecidos musculares, ósseos ou conjuntivos, a pele, o cérebro, os pulmões, os órgãos sexuais, os sistemas linfáticos ou renais, as células mamárias ou sanguíneas, o fígado, o aparelho digestivo, o pâncreas e as glândulas tiróides ou adrenais. Estas condições patológicas podem igualmente incluir a psoríase, os tumores sólidos, os cancros do ovário, da mama, do cérebro, da próstata, do cólon, do estômago, do rim ou dos testículos, o sarcoma de Kaposi, o colangiocarcinoma, o coriocarcinoma, o neuroblastoma, o tumor de Wilms, a doença de Hodgkin, os melanomas, os mielomas múltiplos, as leucemias linfocitárias crónicas, os linfomas granulocitários agudos ou crónicos. Os novos produtos de acordo com a invenção são particularmente úteis para o tratamento do cancro do ovário. Os produtos de acordo com a invenção podem ser utilizados para prevenir ou retardar o aparecimento ou o reaparecimento das condições patológicas ou para tratar estas condições patológicas.

Os produtos de acordo com a invenção podem ser administrados a um doente de acordo com diferentes formas adaptadas à via de administração escolhida que, de preferência, é a via parentérica. A administração por via parentérica compreende as administrações intravenosa, intraperitoneal, intramuscular ou subcutânea. É mais particularmente preferida a administração intraperitoneal ou intravenosa.

A presente invenção compreende igualmente as composições farmacêuticas que contêm pelo menos um produto de fórmula geral (I), numa quantidade suficiente, adaptada ao emprego em terapêutica humana ou veterinária. As composições podem ser preparadas de acordo com os métodos habituais utilizando um ou mais adjuvantes, suportes ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Os suportes convenientes incluem diluentes, os meios aquosos estéreis e diversos



solventes não tóxicos. De preferência as composições apresentam-se sob a forma de soluções ou de suspensões aquosas, de soluções injectáveis que podem conter agentes emulsionantes, corantes, conservantes ou estabilizantes.

A escolha dos adjuvantes ou excipientes pode ser determinada pela solubilidade e pelas propriedades químicas do produto, pelo modo de administração particular e pelas boas práticas farmacêuticas.

Para a administração parentérica, utilizam-se soluções ou suspensões estéreis aquosas ou não aquosas. Para a preparação de soluções ou de suspensões não aquosas podem ser utilizados os óleos vegetais naturais tais como o azeite, o óleo de sésamo, o óleo de parafina ou os ésteres orgânicos injectáveis tais como o oleato de etilo. As soluções estéreis aquosas podem ser constituídas por uma solução de um sal farmacologicamente aceitável em solução em água. As soluções aquosas convêm para administração intravenosa na medida em que o pH é convenientemente ajustado e em que a isotonicidade é conseguida, por exemplo, através de uma quantidade suficiente de cloreto de sódio ou de glucose. A esterilização pode ser conseguida por aquecimento ou por qualquer outro meio que não altere a composição.

Note-se que todos os produtos que entram nas composições de acordo com a invenção devem ser puros e não tóxicos nas quantidades utilizadas.

As composições podem conter pelo menos 0,01% de produto terapêuticamente activo. A quantidade de produto activo numa composição é tal que possa ser prescrita uma posologia conveniente. De preferência, as composições são preparadas de tal modo que uma dose unitária contenha aproximadamente de 0,01 a 1000 mg de produto activo para a administração por via parentérica.

O tratamento terapêutico pode ser efectuado simultaneamente com outros tratamentos terapêuticos que incluam medicamentos antineoplásicos, anticorpos monoclonais, terapias imunológicas ou radioterapias ou modificadores de respostas biológicas. Os modificadores de respostas incluem, de modo não limitativo, linfóquinas e citóquinas tais como as interleucinas, os interferões (α , β ou δ) e o TNF. Outros agentes quimioterapêuticos úteis no tratamento de desordens devidas à proliferação anormal das células incluem, de modo não limitativo, os agentes alquilantes tais como as mustardas de azoto como a mecloretamina, a ciclofosfamida, o melfalan e o clorambucilo, sulfonatos de alquilo como o busulfan, as nitrosoureias como a



carmustina, a lomustina, a semustina e a estreptozocina, os triazenos como a dacarbazina, os antimetabolitos como os análogos do ácido fólico tais como o metotrexato, os análogos de pirimidina como o fluorouracilo e a citarabina, os análogos de purinas como a mercaptopurina e a tioguanina, os produtos naturais tais como os alcalóides de vinca como a vinblastina, a vincristina e a vandesina, as epipodofilotoxinas como o etopósido e o tenipósido, os antibióticos como a dactinomicina, a daurorubicina, a doxorubicina, a bleomicina, a plicamicina e a mitomicina, as enzimas como a L-asparaginase, agentes diversos como os complexos de coordenação da platina tais como a cisplatina, as ureias substituídas tais como a hidroxiiureia, os derivados de metil-hidrazina como a procarbazina, os supressores adrenocorticóides como o mitotano e a aminoglutetimida, as hormonas e os antagonistas como os adrenocorticosteróides como a prednisona, as progestinas como o caproato de hidroxiprogesterona, o acetato de metoxiprogesterona e o acetato de megestrol, os estrogénios como o dietilestilbestrol e o etinilestradiol, os antiestrogénios como o tamoxifeno, os androgénios como o propionato de testosterona e a fluoximesterona.

As doses utilizadas para a aplicação dos métodos de acordo com a invenção são aquelas que permitem um tratamento profilático ou um máximo de resposta terapêutica. As doses variam de acordo com a forma de administração, o produto particular seleccionado e as características próprias do sujeito a tratar. Em geral, as doses são aquelas que são terapêuticamente eficazes para o tratamento das desordens devidas a uma proliferação celular anormal. Os produtos de acordo com a invenção podem ser administrados tão frequentemente quanto necessário para obter o efeito terapêutico desejado. Certos doentes podem responder rapidamente a doses relativamente fortes ou fracas e depois necessitarem de doses de manutenção baixas ou nulas. Geralmente, serão utilizadas doses fracas no início do tratamento e, se necessário, serão administradas doses cada vez mais fortes até à obtenção de um efeito óptimo. Para outros doentes pode ser necessário administrar doses de manutenção 1 a 8 vezes por dia, de preferência 1 a 4 vezes, de acordo com as necessidades fisiológicas do doente considerado. É também possível que para certos doentes seja necessário utilizar apenas uma a duas administrações diárias.

No homem, as doses estão geralmente compreendidas entre 0,01 e 200 mg/kg. Por via intraperitoneal, as doses estarão em geral compreendidas entre 0,1 e 100 mg/kg e, de preferência entre 0,5 e 50 mg/kg e, ainda mais especificamente entre 1 e 10 mg/kg. Por via intravenosa, as doses estão geralmente compreendidas entre 0,1 e 50 mg/kg e, de preferência entre 0,1 e 5 mg/kg e, ainda mais especificamente, entre 1 e 2 mg/kg. Note-se que, para escolher a dosagem

mais apropriada, deverão ser tidos em conta a via de administração, o peso do doente, o seu estado de saúde geral, a sua idade e todos os factores que podem influenciar a eficácia do tratamento.

O exemplo seguinte ilustra uma composição de acordo com a invenção.

Exemplo

Dissolvem-se 40 mg do produto obtido no exemplo 1 em 1 cm³ de Emulphor EL 620 e 1 cm³ de etanol e depois a solução é diluída por adição de 18 cm³ de solução fisiológica.

A composição é administrada por perfusão durante 1 hora por introdução em solução fisiológica.

Lisboa, 15. SET. 2000

Por AVENTIS PHARMA S.A.

- O AGENTE OFICIAL -

O ADJUNTO

ENG.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200 LISBOA