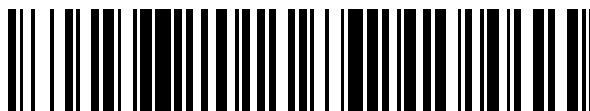


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 393**

51 Int. Cl.:

C07D 305/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2005 E 09175976 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2161260**

54 Título: **Proceso de semisíntesis para la preparación de 10 desacetil-N-desbenzoil-paclitaxel**

30 Prioridad:

08.10.2004 US 616840 P
08.10.2004 EP 04425752
11.04.2005 EP 05007888

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2015

73 Titular/es:

INDENA S.P.A. (100.0%)
VIALE ORTLES, 12
20139 MILANO, IT

72 Inventor/es:

BOMBARDELLI, EZIO;
GABETTA, BRUNO;
GAMBINI, ANDREA y
FONTANA, GABRIELE

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 531 393 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

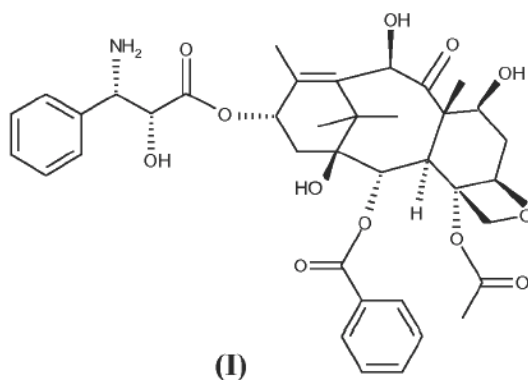
Proceso de semisíntesis para la preparación de 10 desacetil-N-desbenzoil-paclitaxel.

Campo de la invención

5 El objeto de la presente invención es un nuevo proceso de semisíntesis para la preparación de 10-desacetil-N-desbenzoil-paclitaxel (I), un síntón útil para la preparación de taxanos con actividad antitumoral.

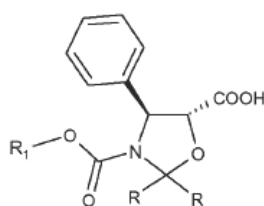
La invención también se relaciona con a proceso para la preparación de 10-desacetil-bis-7,10- tricloroacetilbacatina III con un contenido de los correspondientes derivados de 7- o 10 mono-tricloroacetilo inferior al 0.1% según se determina por HPLC.

10 La invención también se relaciona con un proceso para la preparación de Docetaxel que tiene un grado de pureza superior al 99%, sometiendo el intermediario (I) obtenido por el proceso de la invención de la reacción con di-*tert*-butil dicarbonato, así como composiciones farmacéuticas que comprenden dicho Docetaxel de alta pureza.



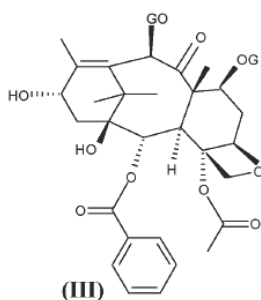
Estado de la técnica

Un proceso que comprende la esterificación con oxazolidinas de fórmula (II)

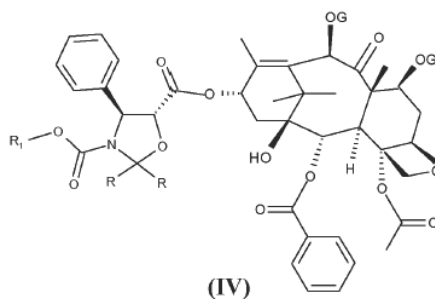


(II)

de 10-desacetilbacatina protegida en las posiciones 7 y 10 de fórmula (III)



para dar ésteres de fórmula (IV)



5 ha sido divulgado en la WO 94/07877 para la síntesis del sintón (I), reportado en la literatura a principios de los 90 (F. Guéritte-Voegelein *et al.*, J. Med. Chem.34, 992, 1991).

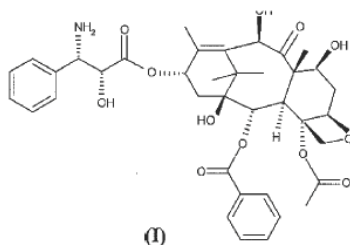
La liberación de la función amino en la posición 3' y los grupos hidroxilo en las posiciones 2', 7 y 10 de los ésteres de fórmula (IV) proveen el sintón (I)

10 En particular, de acuerdo con la solicitud de patente citada anteriormente, los grupos R pueden ser hidrógeno, alquilo, alcoxilo o fenilo sustituido de diversa manera y R₁ es alquilo sustituido con uno o más átomos de cloro. Los grupos G son grupos alquilsililo o R₁-O-CO en donde R₁ es según lo definido anteriormente.

Partiendo de los intermediarios de fórmula (IV), las funciones hidroxilo y amino se liberan mediante reducción con zinc y ácidos y, cuando los grupos G son alquilsililo, las funciones hidroxilo se liberan mediante tratamiento con ácido, por ejemplo con ácido fluorhídrico.

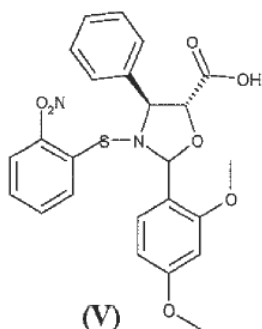
Resumen de la invención

15 La presente invención, se relaciona con proceso para la preparación de 10-desacetil-N-desbenzoil-paclitaxel (I)

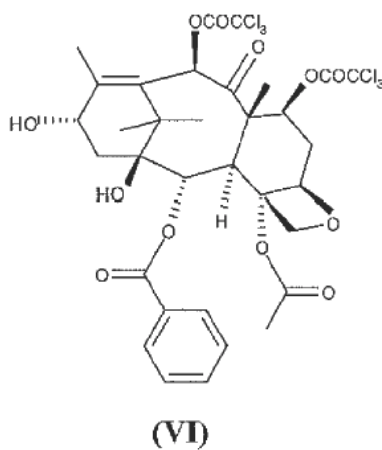


que comprende las siguientes etapas:

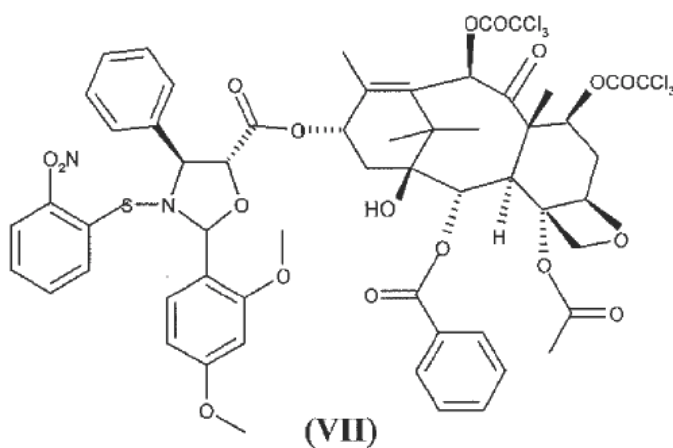
a) la reacción del ácido 2-(2,4-dimetoxifenil)-3-(2-nitrobenenosulfenil)-4(S)-fenil-5(R) - oxazolidinocarboxílico (V)



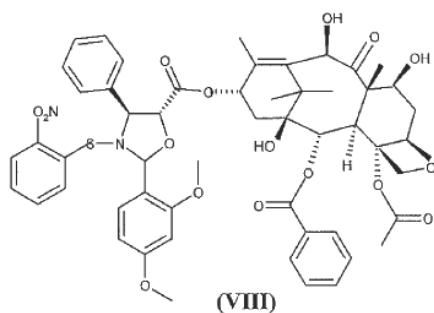
con 10-desacetil-bis-7,10-tricloroacetilbacatina III (VI)



5 para dar el éster 10-desacetil-7,10-bis-tricloroacetilbacatina III 13-ílico del ácido 2-(2,4-dimetoxifenil)-3-(2-nitrobenzenosulfenil)-4(S)-fenil-5(R)-oxazolidina carboxílico (VII)



b) hidrólisis de los grupos tricloroacetilo en las posiciones 7 y 10 del compuesto de fórmula (VII) para dar el éster 10-desacetilbacatina III 13-ílico del ácido 2-(2,4-dimetoxifenil)-3-(2-nitrobenzenosulfenil)-4(S)-fenil-5(R)-oxazolidin carboxílico (VIII)

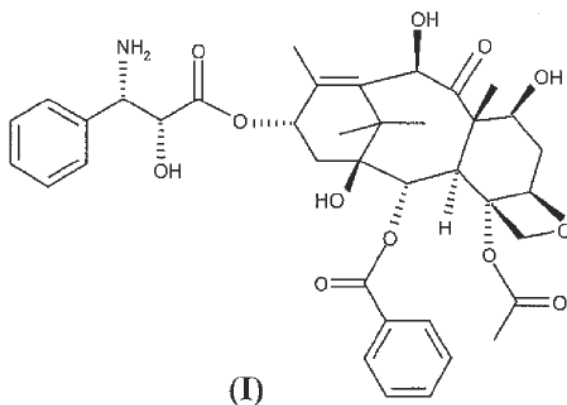


c) tratamiento con ácido del compuesto de fórmula (VIII) para dar 10-desacetil-N-desbenzoil-paclitaxel (I).

La invención también se relaciona con un proceso para la preparación de 10-desacetil-7,10-bis tricloraacetilbacatina III con un contenido de los correspondientes derivados de 7- o 10 de mono-tricloraacetilo inferior al 0.1% según lo determinado por HPLC, que comprende la cromatografía en sílica gel de la mezcla de reacción.

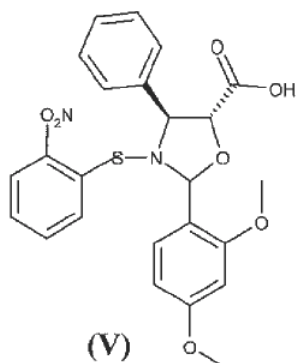
Descripción de la invención

La presente invención se relaciona con un proceso para la síntesis de sintón (I)

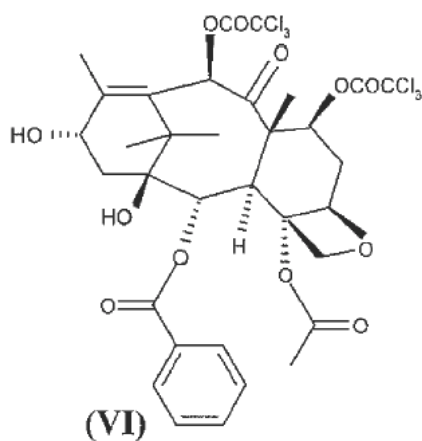


con alto rendimiento y/o calidad. El proceso además no requiere reactivos contaminantes o difíciles de manipular, tales como zinc y ácido fluorhídrico.

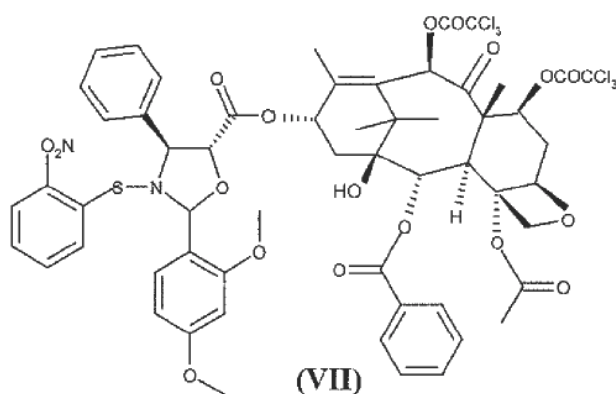
El proceso consiste en la reacción de ácido 2-(2,4-dimetoxifenil)-3-(2-nitrobenzenosulfenil)-4(S)-fenil-5(R)-oxazolidinocarboxílico (V)



con 10-desacetil-bis-7,10-tricloroacetilbacatina III (VI)



para dar el éster (VII)



5

a partir del cual se obtiene el sintón (I) después de la liberación de las funciones amino e hidroxilo.

El ácido de oxazolidina (V) o bien 2R, 2S o bien una mezcla de de los mismos, es igualmente útil en la síntesis, ya que el centro quiral en la posición 2 del anillo de oxazolidina se elimina del producto intermedio (VII) tras la liberación de las funciones amino e hidroxilo. En otras palabras, la relación relativa entre los diastereoisómeros no deteriora el rendimiento de la síntesis.

10

El ácido de oxazolidina (V) se prepara fácilmente mediante el tratamiento con ácido de las correspondientes sales alcalinas, cuya preparación ha sido divulgada en el documento WO 03/087077 A1.

En comparación con otros ácidos de oxazolidina, el ácido (V) se caracteriza por su notable estabilidad; lo que permite llevar a cabo fácilmente la esterificación con el síntón (VI).

- 5 Además, después de la esterificación, la liberación de las funciones amino e hidroxilo contenidas en el residuo ácido pueden llevarse a cabo fácilmente mediante tratamiento con ácidos, sin la necesidad de adoptar condiciones drásticas.

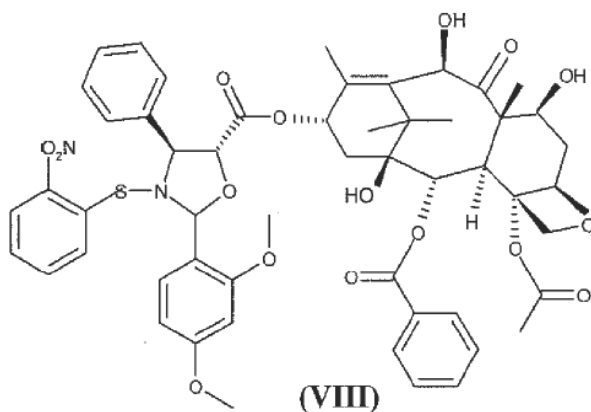
- 10 El síntón de taxano (VI) puede obtenerse a partir de un metabolito natural 10-desacetilbacatina III a través de la esterificación de las posiciones 7 y 10 mediante tratamiento con derivados activados del ácido tricloroacético, según métodos de esterificación conocidos. Preferiblemente, el síntón (VI) se obtiene mediante reacción con cloruro de ácido tricloroacético a una temperatura de aproximadamente 0°C, usando piridina como solvente. Preferiblemente, la 10-desacetil-bis-7,10-tricloroacetilbacatina III (VI), se purifica de sus correspondientes ésteres 7 y 10-mono-tricloroacetílicos mediante cromatografía en sílica gel o métodos equivalentes. La cantidad residual de dichas impurezas no debe superar el 0.1% tal como se mide mediante los % de picos de HPLC.

- 15 De acuerdo con la presente invención, la esterificación de (VI) con el ácido de oxazolidina (V) para dar (VII) puede llevarse a cabo en presencia de un agente de condensación, tal como la diimida, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida, y un agente de activación, por ejemplo 4-dimetilamino-piridina o 4-pirrolidino-piridina en un solvente seleccionado de un éter, tal como etil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano o dioxano; un éster, tal como acetato de etilo, propilo o butilo; un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o *o*-, *m*-, *p*-xileno; o un hidrocarburo alifático halogenado, por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano. Es particularmente ventajoso llevar a cabo la esterificación en cloruro de metileno a una temperatura de aproximadamente 20°C.

La preparación del síntón (I) a partir del éster (VII) requiere la eliminación de los grupos tricloroacetilo de las posiciones 7 y 10 y la liberación de las funciones amino e hidroxilo del residuo de oxazolidina.

- 25 Tal como se mencionó anteriormente, las funciones amino e hidroxilo pueden liberarse fácilmente del residuo de oxazolidina mediante tratamiento con ácido. Por el contrario, la hidrólisis de los ésteres tricloroacéticos puede llevarse a cabo convenientemente mediante tratamiento alcalino moderado, preferiblemente mediante reacción con hidróxido de amonio.

- 30 Se ha observado que, si la liberación de las funciones amino e hidroxilo del residuo de oxazolidina se lleva a cabo en primer lugar, se produce una migración masiva de un grupo tricloroacetilo del residuo de bacatina a la función amino libre, con la consecuente formación de una función tricloroacetamido, que puede transformarse en una función amino sólo bajo condiciones que podrían ser perjudiciales para la estructura del esqueleto de bacatina. Por consiguiente, la preparación del síntón (I) requiere en primer lugar la eliminación de los grupos tricloroacéticos en las posiciones 7 y 10 de (VII) para dar un éster (VIII).



Preferiblemente, la eliminación de los grupos tricloroacéticos se lleva a cabo a temperatura ambiente mediante tratamiento con hidróxido de amonio en tetrahidrofurano como solvente.

- 35 La liberación de las funciones amino e hidroxilo se lleva a cabo mediante tratamiento con ácidos, preferiblemente con ácido clorhídrico acuoso, en solución alcohólica, por ejemplo en metanol a una temperatura de aproximadamente 20°C. Después

de la dilución con agua y la eliminación de los subproductos de reacción con solventes orgánicos, tales como hidrocarburos alifáticos e hidrocarburos alifáticos halogenados, por ejemplo *n*-hexano y cloruro de metileno, el sintón (I) se aísla mediante alcalinización de la fase acuosa, extracción en un solvente orgánico, por ejemplo cloruro de metileno o acetato de etilo, concentración y precipitación en un hidrocarburo alifático, tal como *n*-hexano. El proceso de la invención provee el sintón (I) con una pureza superior al 98%, sin purificaciones cromatográficas.

El Docetaxel se puede obtener ventajosamente a partir de dicho intermediario con un grado de pureza superior al 99%, preferiblemente mayor que 99.4%, por reacción con di-*tert*-butilo dicarbonato.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en solventes tales como alcoholes (metanol, etanol, isopropanol, preferiblemente etanol), hidrocarburos clorados (cloruro de metileno, cloroformo, preferiblemente cloruro de metileno) o mezclas de los mismos, en ausencia de bases.

El proceso es ventajoso puesto que el Docetaxel se puede obtener en alta pureza sin purificaciones cromatográficas engorrosas, por cristalizaciones en solventes adecuados, preferiblemente a partir de mezclas de etanol/agua y/o acetona/hidrocarburos. El Docetaxel obtenido utilizando el proceso objeto de la presente invención se caracteriza por un grado de pureza superior al 99% (% de área en HPLC) y el contenido de 7-epi docetaxel y 10-deshidrodocetaxel inferior al 0.1% cada uno (% de área en HPLC).

La invención se ilustrará ahora con más detalle en los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - 10-Desacetil-7,10-bis(tricloroacetil)bacatina III (VI)

Se trata 10-Desacetilbacatina III (15 g) con 6.6 ml de cloruro de tricloroacetilo en 60 ml de piridina a 0-5°C durante 1 hora bajo agitación. Se diluye la mezcla con 100 ml de cloruro de metileno y 100 ml de ácido clorhídrico 4 N. Las fases se separan y la capa orgánica se lava con 100 ml de ácido clorhídrico 4 N y 50 ml de agua saturada con cloruro de sodio. La fase orgánica se concentra bajo vacío y el residuo se recoge con 100 ml de tolueno. Se recoge el producto (VI) mediante filtración y se seca bajo vacío a 50°C. Esto último se disuelve a 35°C en CH₂Cl₂ (80 ml) y se purifica mediante cromatografía en columna usando 800 g de Kieselgel 60 Merck (eluyente: CH₂Cl₂). Se combinan las fracciones (TLC: CH₂Cl₂) y se comprueban mediante HPLC. El contenido total de mono-7 y 10-tricloroacetilbacatina III debe ser inferior al 0.1%. Se precipita el compuesto purificado (VI) en tolueno para producir (17.8 g, 21.4 mmol, 660/26/B, % de pureza de A: 99%, rendimiento: 78%)

Ejemplo 2 – Éster 10-desacetil-7,10-bis-tricloroacetilbacatina III 13-ílico del ácido 2-(2,4-dimetoxifenil)-3-(2-nitrobenzenosulfenil)-4(S)-fenil-5(R)-oxazolidincarboxílico (VII)

Se enfría una solución que contiene 10.3 g de (V) en forma de sal de sodio en 100 ml de agua hasta 0-5°C y se ajusta a pH 2-3 con una solución de bisulfato de sodio 2 M. Se agita la mezcla de reacción a 0°C durante 15 minutos y luego se añade CH₂Cl₂ (70 ml). Se separan las dos fases y se extrae la fase acuosa una vez con CH₂Cl₂ (1x50 ml). Se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución saturada de NaCl (1x25 ml) (360 g/l) y se secan sobre MgSO₄ anhidro (3 g, 0.12% de KF). Después de la filtración, se concentra la solución bajo vacío a temperatura ambiente hasta 100 ml. A la solución amarilla se le añaden 12 g de (VI), seguido por 0.175 g (1.42 mmol) de dimetilaminopiridina (DMAP) y, después de la disolución completa del reactivo, 5.88 g de dicitlohexilcarbodiimida (DCC). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora. No se detecta nada de (VI) de partida mediante TLC (acetato de etilo/hexano: 1/2, detección mediante pulverización con una solución que contiene H₂SO₄ (31 ml), molibdato de amonio (19 g) y (NH₄)₄Ce(SO₄)₄·2 H₂O (1.9 g) en agua (500 mL) y calentando a 130°C durante 5 min.). Se separa mediante filtración el precipitado de dicitlohexilurea (DCU) formado y se lava con CH₂Cl₂ (1x20 mL). Se evapora la solución de clorometileno hasta sequedad produciendo 24 g de (VII).

Ejemplo 3 – Éster 10-desacetilbacatina III 13-ílico del ácido 2-(2,4-dimetoxifenil)-3-(2-nitrobenzenosulfenil)-4(S)-fenil-5(R)-oxazolidincarboxílico (VIII)

Se concentra una solución que contiene 24 g de (VII) en 100 ml de tetrahidrofurano bajo vacío, se lleva el residuo a 150 ml de tetrahidrofurano (THF) y se concentra la mezcla bajo vacío hasta 100 ml.

Se añade hidróxido de amonio concentrado al 33% (NH₄OH, 1.8 ml, 30 mmol) a temperatura ambiente en 5 minutos y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante dos horas. La TLC de la mezcla no muestra nada de compuesto (VII) (acetato de etilo/hexano: 4/3). Se concentra la disolución bajo vacío y se lleva el residuo a MeOH (125 ml). Se agita la suspensión durante 2 horas. Se filtra el precipitado a través de un filtro de vidrio sinterizado y se lava con (10 ml)

de MeOH para obtener el compuesto (VIII) (13 g, 12 mmol, % de A mediante HPLC = 93%, rendimiento del 84%). La solución madre contiene 9.3 g de residuo que ha de desecharse.

Ejemplo 4 – 10-Desacetil-N-desbenzoil-paclitaxel (I)

5 Se trata una suspensión de 13 g de (VIII) en 260 ml de metanol durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo agitación con 4.2 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado diluido con 130 ml de metanol. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante cuatro horas y la suspensión pasa a ser una solución amarilla clara. La TLC de la mezcla no muestra nada de compuesto (VIII) (acetato de etilo/hexano: 4/3). Se diluye lentamente la solución con agua (350 ml) (para evitar la formación de precipitado) y se agita la solución homogénea a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade CH_2Cl_2 (200 ml), se separan las dos fases y se extrae la fase acuosa de nuevo con CH_2Cl_2 (2x100 ml). Se eliminan las fases orgánicas. Se enfría la fase hidro-alcohólica hasta 0-5°C y se diluye con CH_2Cl_2 (1x100 ml). Con agitación vigorosa a 0-5°C, se añade amonio concentrado (3.1 ml, NH_4OH) gota a gota (se obtiene un aumento de 1 grado de temperatura) hasta pH=7-8. Se agita la reacción bifásica a la misma temperatura durante 20 minutos, luego se separan las fases y se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 (5x100 ml).

15 Se concentran las fases orgánicas combinadas bajo vacío hasta 100 ml y a temperatura ambiente bajo agitación el producto cristaliza. Se filtra el precipitado a través de un filtro de vidrio sinterizado y después de secar bajo vacío a 40°C durante la noche, se obtienen 7.5 del compuesto del título.

Ejemplo 5 - Preparación de Docetaxel

20 El compuesto (I) (16 g, ensayo de pureza por HPLC: 90.57%, 20.49 mmol) se disuelve en una mezcla 1:1 de EtOH absoluto y CH_2Cl_2 (320 ml) y a la solución ligeramente amarillenta se agrega di-tert-butilo dicarbonato (BOC)₂O en CH_2Cl_2 (24.18 mmol, 5.27 g disueltos en 5 ml de CH_2Cl_2). Al final de la adición, la mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La TLC no muestra el compuesto (I) ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$:9/1, la detección mediante aspersion con una solución que contiene H_2SO_4 (31 ml), molibdato de amonio (19 g) y $(\text{NH}_4)_4\text{Ce}(\text{SO}_4)_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (1,9 g) en agua (500 ml) y calentando a 130°C durante 5 minutos). El CH_2Cl_2 se separa por destilación y se agrega ácido acético (0.39 ml) a la solución. La solución de etanol ácida se calienta a 50°C y se agrega agua pura gota a gota (320 ml). La mezcla se deja a 50°C durante una hora y a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. El precipitado es filtrado a través de un filtro de vidrio sinterizado y se transfiere dentro de un horno de vacío y se mantiene bajo vacío a 40°C durante la noche para

30 El producto crudo es cristalizado dos veces: se disuelve Docetaxel semipurificado a 50°C en etanol al 95% (160 ml) y se agrega ácido acético (0.39 ml). La mezcla, después de la adición de agua pura (320 ml), se deja a 50°C durante una hora y a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. El precipitado es filtrado a través de un filtro de vidrio sinterizado y se transfiere dentro de un horno de vacío y se mantiene bajo vacío a 40°C durante la noche para obtener 15.25 g de Docetaxel y 0.4 g de licor madre que puede ser eliminado. La segunda cristalización se realiza redisolviendo el producto a 30°C en acetona (150 ml) y la adición de heptano (150 ml). La mezcla se deja a temperatura ambiente durante tres horas. El precipitado es filtrado a través de un filtro de vidrio sinterizado y se transfiere dentro de un horno de vacío y se mantiene bajo vacío a 40°C durante la noche para obtener 13.9 g de Docetaxel (pureza por HPLC superior al 99.4%, <0.1% de 7-epi docetaxel y < 0.1% de 10-deshidrodacetaxel).

Ejemplo 6 – Preparación alternativa de Docetaxel

40 Se carga Docetaxel de De-BOC (30.0 g, 42 mmol, Pureza del 98% por HPLC, 0.2% de 7-epi isómero) en un reactor y luego se agregan 60 ml de diclorometano, 150 ml de etanol absoluto y 73 ml de ácido acético glacial (3% mol) a 25°C para obtener una suspensión.

Anhídrido de BOC (11.0 g, 51 mmol) disuelto en DCM 30.0 ml se agrega gota a gota a una suspensión a 25°C; al final de la adición se obtiene una solución clara.

45 Después de 3 horas la reacción se detiene por enfriamiento rápido con ácido acético glacial (0.7 ml, 30% mol) y el diclorometano es separado por destilación a 30°C bajo vacío. Entonces se agrega etanol absoluto (90 ml) y se destila bajo las mismas condiciones.

La solución clara se calienta a 50°C y se agrega agua (570 ml) gota a gota en aproximadamente 3 horas. La suspensión se agita a 50°C durante 1 hora y luego se enfría en 1 hora a 25°C y se agita a esta temperatura durante 16 horas.

El sólido blanco se filtra y se lava dos veces con una solución de agua (40 ml) y etanol absoluto (18 ml).

El material crudo se pone en un reactor con 250 ml de etanol y 630 µl de ácido acético glacial.

La mezcla se calienta a 50°C, se presenta la disolución completa. Se agrega agua (570 ml) gota a gota en aproximadamente dos horas. La mezcla se enfría entonces en 1 hora a 25°C y, después de 90 minutos la suspensión se filtra en Gooch P3 y se lava una vez con una solución de agua (40 ml) y etanol absoluto (18 ml).

- 5 El Docetaxel obtenido como un sólido blanco, se seca bajo vacío a 55°C durante 16 horas, peso final de sólido seco: 32.6 g.

El Docetaxel crudo (5.0 g, 6.2 mmol) se carga en el reactor de 500 ml y se disuelve a 50°C en acetona (50 ml).

Se agrega entonces lentamente *n*-heptano (50 ml) a 50°C en aproximadamente 1 hora. La suspensión así obtenida se agita durante 1 hora a 50°C y luego se enfría a 25°C y se agita a la misma temperatura durante 16 horas.

- 10 La suspensión se filtra en Gooch P3, se lava una vez con *n*-heptano (15 ml) y se seca a 55°C bajo vacío durante 16 horas, obteniéndose 4.40 g de Docetaxel como un sólido blanco (rendimiento 89%, pureza por HPLC > 99.5%, < 0.10% de 7-epi docetaxel y < 0.10% de 10-deshidrodocetaxel).

Breve descripción de los dibujos

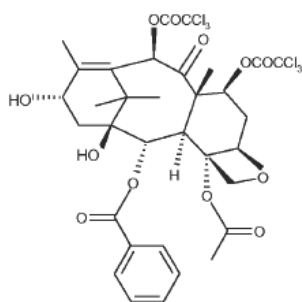
Figura 1. Difractograma de XRD de la muestra preparada por el procedimiento del Ejemplo 5.

Figura 2. Termograma de DSC de la muestra preparada por el procedimiento del Ejemplo 5.

Reivindicaciones

1. Un proceso para la preparación de Docetaxel que comprende:

a) preparación de 10-desacetil-7,10-bis tricloroacetilbacatina III (VI)

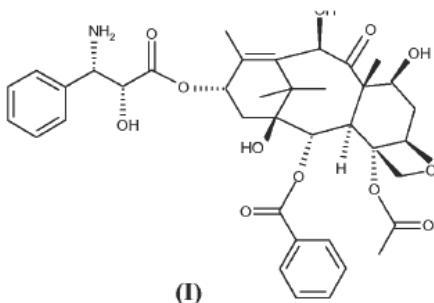


(VI)

5 con un contenido de los correspondientes derivados de 7- o 10-mono-tricloroacetilo inferior al 0.1% como se determina por HPLC, que comprende la cromatografía en sílica gel de la mezcla de reacción **usando CH_2Cl_2 como eluyente**;

b) conversión de (VI) a Docetaxel.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la etapa b) comprende someter el intermediario (I)



(I)

10 a reacción con di-*tert*-butilo dicarbonato.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 en donde la reacción se lleva a cabo en solventes seleccionados de alcoholes, hidrocarburos clorados o mezclas de los mismos, en ausencia de bases.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3 en donde el Docetaxel es purificado por cristalizaciones de mezclas de etanol/agua y/o acetona/hidrocarburos.

15 5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de Docetaxel que tiene un grado de pureza superior al 99%, en donde el Docetaxel se obtiene sin purificación cromatográfica y con un contenido de los correspondientes derivados de 7-*epi*- o 10-deshidro inferior a 0.1% cada uno.

Figura 1

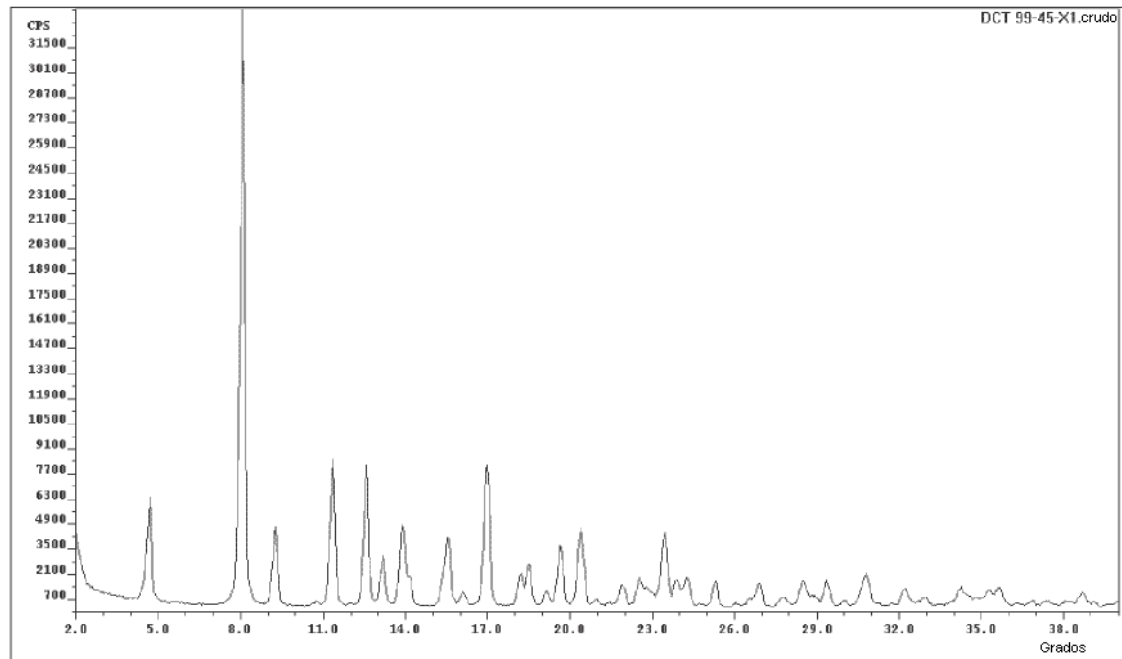


Figura 2

