



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 312 800**

51 Int. Cl.:
C07D 305/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03746622 .4**

96 Fecha de presentación : **05.04.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1497276**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2005**

54 Título: **Conversión de moléculas de taxano.**

30 Prioridad: **05.04.2002 US 370583 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

73 Titular/es: **Natural Pharmaceuticals, Inc.**
100 Cumming Center
Beverly, Massachusetts 01915, US

72 Inventor/es: **Johnson, James, H.;**
Gallagher, Rex, T. y
Franke, Roland, R.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 312 800 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

Conversión de moléculas de taxano.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere en general a métodos y composiciones para convertir una molécula de taxano en otra molécula de taxano. Más específicamente, la invención se refiere a métodos y composiciones para desoxigenar de manera reductora un grupo amido en una posición C-3' de una molécula de taxano seguido por la migración arílica intramolecular, posterior, de un grupo acilo a la posición C-3'.

Antecedentes de la invención

Debido a la prometedora actividad clínica de ciertos taxanos, (por ej. paclitaxel) contra diversos tipos de tumores malignos, hay una continua necesidad de diferentes métodos para preparar paclitaxel y otras moléculas de taxano, incluyendo derivados y análogos de paclitaxel. Se cree que la preparación de derivados y análogos de paclitaxel puede dar como resultado la síntesis de compuestos con eficacia comparable o mayor, biodisponibilidad superior y/o menos efectos secundarios que el paclitaxel. La interconversión de una molécula de taxano en otra molécula de taxano es una ruta para proporcionar diversos derivados y análogos de paclitaxel para más estudio de sus propiedades biológicas.

Murray *et al.*, describen un procedimiento para convertir taxol A, taxol B y taxol C en taxol A o docetaxel (patentes de EE.UU. Nos. 5.679.807 y 5.808.113). El procedimiento incluye en general la desoxigenación reductora del grupo amido en C-3' de una molécula de taxano completamente protegida, usando reactivo de Schwartz para formar una imina, seguido por la hidrólisis de la imina a una amina primaria.

La posterior acilación de la amina primaria con cloruro de benzoílo o anhídrido de terc-butiloxicarbonilo puede producir taxol A o docetaxel, respectivamente.

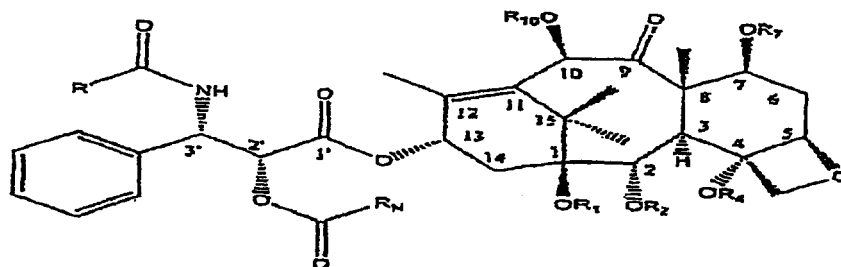
En otro ejemplo, Kingston *et al.*, describen la conversión de la cefalomanina en paclitaxel por sustitución del grupo 2-metil-2-butenoiilo en la cadena lateral en C-13 de la cefalomanina con un grupo benzoílo (patente de EE.UU. N° 5.319.112). La metodología incluye en general en orden secuencial: hidrogenación del grupo 2-metil-2-butenoiilo, benzoilación del grupo hidroxilo de C-2', protección del grupo hidroxilo de C-7 como su grupo tricloroetiloxicarbonilo, reacción de la funcionalidad amida de C-3' con cloruro de oxalilo seguido por adición de agua, reacción con difenilcarbodiimida para crear una amina libre en la posición C-3', seguido por migración arílica del grupo benzoílo desde el grupo hidroxilo de C-2' y eliminación del grupo tricloroetiloxicarbonilo.

Sin embargo, hay aún una necesidad de metodologías sintéticas más eficientes y de mayor rendimiento para convertir moléculas de taxano en otras moléculas de taxano, que puedan ser compuestos anticáncer más potentes.

40 **Sumario de la invención**

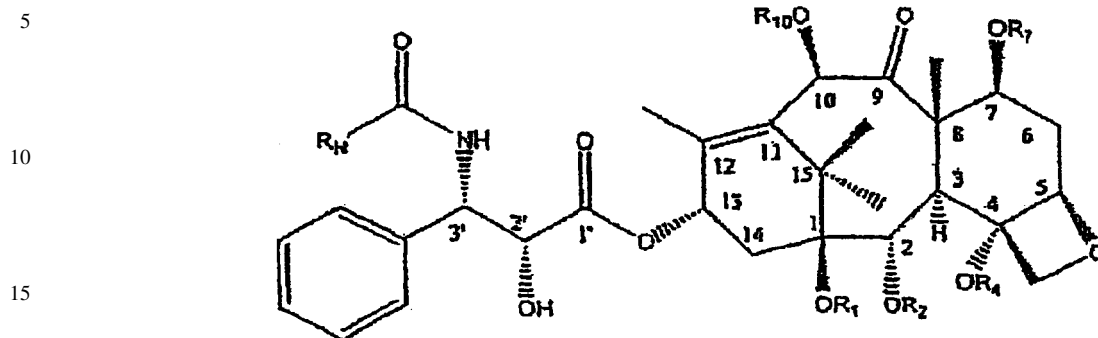
Es un objeto de la invención proporcionar métodos y composiciones para la interconversión de una molécula de taxano en otra molécula de taxano. Más específicamente, se pueden convertir de manera eficaz moléculas de taxano 2'-O-acil-protegidas en moléculas de taxano con un grupo hidroxilo en C-2', libre, migrando el grupo 2'-O-acilo y acoplándose por último al grupo amino de C-3'.

En una realización, la invención proporciona un método para convertir una molécula de taxano con la fórmula:



donde R₁ es hidrógeno; R₂ es: hidrógeno, un grupo acilo o un grupo protector de hidroxilo; R₄ es un grupo acetato; R₇ es: hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo éster, un grupo éter, un grupo glicósido, un grupo oxo o un grupo protector de hidroxilo; R₁₀ es: hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo éster, un grupo éter o un grupo protector de hidroxilo; R es: un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo arilalquilo, un grupo éter, grupo heterocíclico o un grupo vinilo y RN es: un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo arilalquilo o un grupo vinilo;

en otra molécula de taxano con la fórmula:



20 donde R_1 , R_2 , R_4 , R_7 , R_{10} y R_N son como se definió anteriormente.

El método incluye en general las etapas de: desoxigenar de manera reductora la molécula de taxano para formar un compuesto imino; hidrolizar el compuesto imino para formar un compuesto de amina primaria y poner en contacto el compuesto de amina primaria con una base para efectuar la migración del acilo. Preferiblemente, la interconversión de la molécula de taxano tiene lugar sin aislamiento de uno o más de los compuestos intermedios, es decir, el compuesto imino y el compuesto de amina primaria, proporcionando de ese modo una metodología sintética eficaz, con buena relación entre coste y eficacia.

Los grupos R preferidos son los de moléculas de taxano conocidas y derivados de las mismas, por ej., fenilo, 1-metil-1-propenilo, n-pentilo, propilo, 1-metil-propilo, bencilo, 2-furanilo y terc-butoxi. Los grupos R_N preferidos son sustituyentes de grupos acilo, que después de migración a la amina primaria de C-3', definen moléculas de taxano conocidas y derivados de las mismas: Por ejemplo, son grupos R_N preferidos: fenilo, 1-metil-1-propenilo, n-pentilo, propilo, 1-metil-propilo, bencilo, 2-furanilo y terc-butoxi. Además, las moléculas de taxano preferidas incluyen moléculas de taxano con la fórmula ilustrada anteriormente, donde R_1 es hidrógeno; R_2 es un grupo benzoilo; R_4 es un grupo acetato; R_7 es hidrógeno y R_{10} es hidrógeno o un grupo acetato.

La desoxigenación reductora se lleva a cabo preferiblemente usando un compuesto de hidruro de zirconio tal como cloruro-hidruro de zirconoceno (cloruro-hidruro de bis(ciclopentadienil)zirconio) comúnmente conocido como reactivo de Schwartz. Preferiblemente, se usan aproximadamente 3 o más equivalentes molares de cloruro-hidruro de zirconoceno y/o la temperatura de la reacción se mantiene a menos de aproximadamente 15°C.

A continuación de la conversión al compuesto imino, se usa preferiblemente un ácido para hidrolizar el compuesto imino para proporcionar una amina primaria en la posición C-3'. Se puede usar cualquier ácido no oxidante común. Los ejemplos de ácidos incluyen, entre otros, ácido acético, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Con posterioridad, la migración acílica de un grupo 2'-O-acilo proporciona el producto final. Una base preferida para efectuar la migración acílica es una trialkilamina tal como trietilamina.

Lo anterior y otras características y ventajas de la invención, así como la propia invención, se entenderán más completamente a partir de la descripción, las figuras y las reivindicaciones que siguen.

Descripción detallada de la invención

La invención se basa, en parte, en el descubrimiento de una ruta sintética eficaz para la interconversión de moléculas de taxano, que se puede realizar usando: desoxigenación reductora, hidrólisis y posterior migración acílica. En particular, el método de la invención presenta utilidad en la transformación de mezclas de moléculas de taxano en una molécula de taxano específica.

Como se usa en la presente memoria, un grupo "acilo" significa un sustituyente lineal, ramificado o cíclico, que tiene un grupo carbonilo que está unido a, o un átomo de oxígeno, por ej., de un grupo hidroxilo o a un átomo de nitrógeno, por ej., de un grupo amino. Un grupo acilo puede incluir: un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo arilalquilo, un grupo éster, un grupo éter, un grupo heterocíclico, un grupo vinilo y combinación de los mismos. Un grupo acilo también puede estar sustituido con sustituyentes tales como: grupos alcanilo, grupos alqueno, grupos alquilsililo, grupos alquilsulfonilo, grupos alquilsulfoxi, grupos alquiltio, grupos alquinilo, grupos amino tales como grupos mono- y di-alquilamino y grupos mono- y di-arilamino, grupos amido, grupos carboxi, grupos carboxialcoxi, grupos carboxiamida, grupos carboxilato, grupos haloalquilo, halógenos, grupos hidroxilo, grupos nitrilo, grupos nitro, grupos fosfato, grupos siloxi, grupos sulfato, grupos sulfonamida, grupos sulfonilo y combinaciones de éstos. Se debería entender que un grupo acilo también puede ser un grupo protector de amino o un grupo protector de hidroxilo. Como grupo protector de hidroxilo, un grupo acilo puede formar un éster. Como grupo pro-

5 tector de amino, un grupo acilo puede formar una amida o un carbamato. Ejemplos de grupos acilo incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilacilo, grupos arilacilo, grupos arilalquilo y grupos vinilacilo. Los grupos acilo preferidos son: benzoílo, etanoílo, tigloílo o 2-metil-2-butenoiílo, 2-metil-1-propenoílo, hexanoílo, butirilo, 2-metilbutirilo, fenilacetilo, propanoílo, furoílo y terc-butiloxicarbonilo.

10 Como se usa en la presente memoria, un "grupo alcoxi" significa un hidrocarburo saturado, lineal, ramificado o cíclico, unido a un átomo de oxígeno. Preferiblemente, un grupo alcoxi presenta entre uno y seis átomos de carbono. Un grupo alcoxi también se refiere a grupos alcoxi sustituidos, que pueden incluir sustituyentes tales como: grupos alcanoiloxi, grupos alqueni-
15 lo, grupos alquilo, grupos alquilsililo, grupos alquilsulfonilo, grupos alquilsulfoxi, grupos alquiltio, grupos alquinilo, grupos amino, tales como grupos mono- y di-alquilamino y grupos mono- y di-arilamino, grupos amido, grupos arilo, grupos arilalquilo, grupos carboxi, grupos carboxialcoxi, grupos carboxiamida, grupos carboxilato, grupos haloalquilo, halógenos, grupos hidroxilo, grupos nitrilo, grupos nitro, grupos fosfato, grupos siloxi, grupos sulfato, grupos sulfonamida, grupos sulfoniloxi y combinaciones de éstos. Ejemplos preferidos de grupos
20 alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, ciclobutoxi, pentoxi, isopentoxi, *neo*-pentoxi, ciclopentoxi, hexoxi y ciclohexoxi.

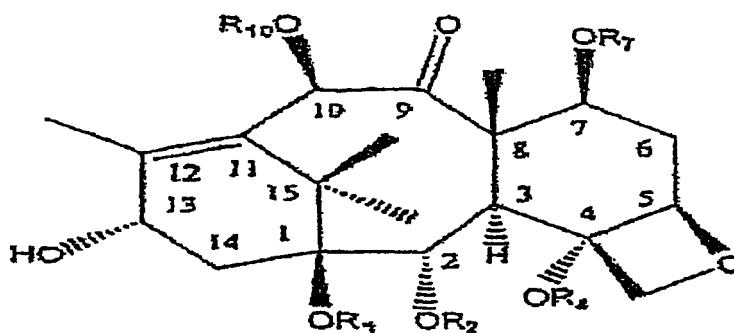
25 Como se usa en la presente memoria, un "grupo alquilo" significa un hidrocarburo saturado, lineal, ramificado o cíclico. Preferiblemente, un grupo alquilo presenta entre uno y seis átomos de carbono. Un grupo alquilo también se refiere a grupos alquilo sustituidos, que pueden incluir sustituyentes tales como: grupos alcanoiloxi, grupos alqueni-
30 lo, grupos alqui, grupos alquilsililo, grupos alquilsulfonilo, grupos alquilsulfoxi, grupos alquiltio, grupos alquinilo, grupos amino tales como grupos mono- y di-alquilamino y grupos mono- y di-arilamino, grupos amido, grupos arilo, grupos arilalquilo, grupos carboxi, grupos carboxialcoxi, grupos carboxiamida, grupos carboxilato, grupos haloal-
35 quilo, halógenos, grupos hidroxilo, grupos nitrilo, grupos nitro, grupos fosfato, grupos siloxi, grupos sulfato, grupos sulfonamida, grupos sulfoniloxi y combinaciones de éstos. Son sustituyentes preferidos: grupos alcoxi, grupos amino tales como grupos dialquilamino, grupos diarilamino, grupos que contienen ácido carboxílico, grupos haloalquilo, ha-
lógenos, grupos hidroxilo, grupos nitrilo, grupos nitro y grupos ácido sulfónico. Ejemplos de grupos alquilo preferidos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, ciclobutilo, pentilo, isopentilo, *neo*-pentilo, 1-etilpropilo, ciclopentilo, hexilo y ciclohexilo.

40 Como se usa en la presente memoria, un "grupo protector de amino" significa un sustituyente de un grupo amino que se emplea para bloquear o proteger la funcionalidad amino, al tiempo que se hacen reaccionar con frecuencia otros grupos funcionales en la molécula. Ejemplo de grupos protectores de amino son bien conocidos en la técnica y se describen en J. W. Barton, "Protecting Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOrnie, ed., Plenum Press, Nueva York, NY, 1.973 y en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons,
45 Nueva York, NY, 1.999. Se debería entender que un grupo protector de amino puede quedar en un producto final.

50 Como se usa en la presente memoria, un "grupo arilo" significa un grupo fenilo o grupo naftilo, que está opcionalmente sustituido. Ejemplos de sustituyentes en grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos alcanoiloxi, grupos alqueni-
lo, grupos alcoxi, grupos alquilsililo, grupos alquilsulfonilo, grupos alquilsulfoxi, grupos alquiltio, grupos alquinilo, grupos amino tales como grupos mono- y dialquilamino y grupos mono- y diarilamino, grupos amido, grupos arilo, grupos arilalquilo, grupos carboxi, grupos carboxialcoxi, grupos carboxiamida, grupos carboxilato, gru-
55 pos haloalquilo, halógenos, grupos hidroxilo, grupos nitrilo, grupos nitro, grupos fosfato, grupos siloxi, grupos sulfato, grupos sulfonamida, grupos sulfoniloxi y combinaciones de éstos. Son sustituyentes preferidos: grupos alcoxi, gru-
pos alquilo, grupos amino tales como los grupos dialquilamino y los grupos diarilamino, grupos que contienen ácido
60 carboxílico, grupos haloalquilo, halógenos, grupos hidroxilo, grupos nitrilo, grupos nitro y grupos ácido sulfónico.

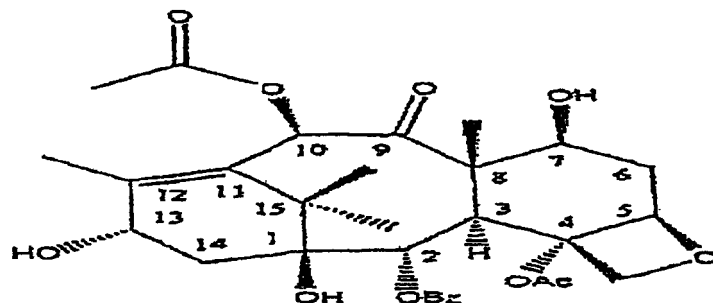
65 Como se usa en la presente memoria, un "grupo arilalquilo" significa un grupo arilo unido a un grupo alquilo. Un ejemplo de un grupo arilalquilo es un grupo bencilo.

Como se usa en la presente memoria, una "estructura de bacatina III básica" significa un compuesto con la fórmula:

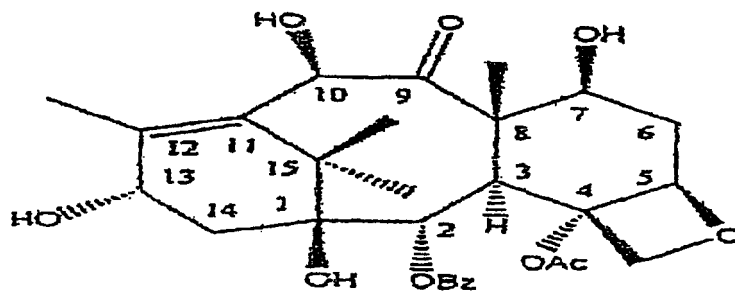


ES 2 312 800 T3

donde cada uno de R_1 , R_2 , R_4 , R_7 y R_{10} es independientemente: hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo arilalquilo, un grupo vinilo, un grupo éter, un grupo éster, un grupo glicósido, un grupo oxo o un grupo protector de hidroxilo. La bacatina III está incluida en la definición de una estructura de bacatina III básica, con la fórmula:



y 10-desacetilbacatina III, que tiene la fórmula:



donde Ac es un grupo acetilo o acetato ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$) y Bz es un grupo benzoílo ($\text{PhC}(\text{O})-$ o $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})-$).

Como se usa en la presente memoria, un “grupo éster” significa un sustituyente lineal, ramificado o cíclico, con una funcionalidad éster, es decir, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$. Ejemplos de grupos éster incluyen grupos acilo tales como etanoílo y propanoílo, que están unidos a un grupo hidroxilo.

Como se usa en la presente memoria, un “grupo éter” significa un sustituyente lineal, ramificado o cíclico, con una funcionalidad éter, es decir, $-\text{COC}-$. Ejemplos de un grupo éter incluyen, pero no se limitan a, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_2\text{OH})\text{H}-$.

Como se usa en la presente memoria, un “grupo glicósido” o un “grupo glicosilo” significa cualquiera de una serie de derivados de azúcar que contienen un grupo no de azúcar unido a un átomo de oxígeno o nitrógeno y que en la hidrólisis producen un azúcar tal como glucosa. Un ejemplo de un grupo glicosilo preferido es xilosilo.

Como se usa en la presente memoria, un “halógeno” significa: flúor, cloro, bromo y/o yodo.

Como se usa en la presente memoria, un “grupo heterocíclico” es un compuesto cíclico, saturado, insaturado o aromático, que contiene al menos un átomo distinto de carbono, por ej., oxígeno, nitrógeno o azufre, en un anillo. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen furilos tales como: 2-furano, morfolino, piperadino, piperazino, N-metilpiperazino, pirrolilo, piridilo y tiofeno.

Como se usa en la presente memoria, un “grupo protector de hidroxilo” significa un sustituyente de un grupo hidroxilo que se emplea para bloquear o proteger la funcionalidad hidroxilo, al tiempo que con frecuencia se hace reaccionar con otros grupos funcionales en la molécula. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son bien conocidos en la técnica y se describen en J. W. Barton, “Protecting Groups in Organic Chemistry”, J. G. W. McOmie, ed., Plenum Press, Nueva York, NY, 1.973 y en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1.999. Se debería entender que puede quedar un grupo protector de hidroxilo en un producto final. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo preferidos incluyen, entre otros, grupos acilo tales como acetato (Ac) y benzoílo (Bz), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), tricloroetoxicarbonilo y 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo ($\text{Cl}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$).

ES 2 312 800 T3


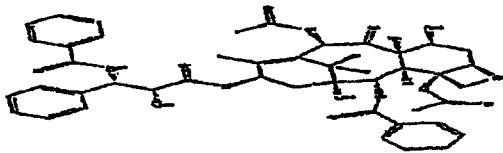

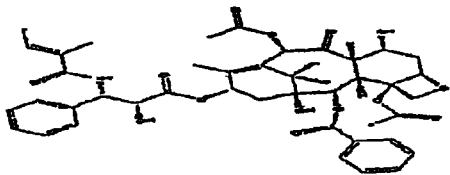

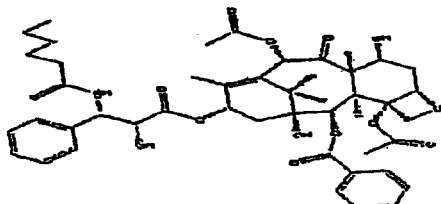
Como se usa en la presente memoria, un "grupo oxo" significa un sustituyente procedente de la oxidación de un grupo glicósido tal como un xilósido, como se describe en la Patente de EE.UU. Nº 5.356.928.

Como se usa en la presente memoria, "molécula de taxano" significa una molécula que contiene una estructura de bacatina III básica con un grupo (2R,3S)-C₆H₅CH(Rx)CH(OH)C(O)- que forma un éster con el grupo hidroxilo situado en la posición C-13 de la estructura de bacatina III básica. El grupo representado por Rx puede ser un grupo amino, una sal de un grupo amino (por ej., una sal de amonio), un grupo amino que esté protegido con un grupo protector de amino o un sustituyente que se pueda convertir en un grupo amino. Diversos isómeros, homólogos y análogos de la estructura de bacatina III básica y del grupo (2R, 3S)-C₆H₅CH(Rx)CH(OH)C(O)- también están incluidos en la definición de una molécula de taxano. Por ejemplo, se considera una estructura de 10-desacetilbacatina III dentro del alcance de una molécula de taxano. Están incluidas en la definición de una molécula de taxano: taxol A (paclitaxel), taxol B (cefalomanina), taxol C, taxol D, taxol E, taxol F, taxol G, docetaxel (TAXOTERE®) y nonataxel (véase, por ej., la Tabla 1).

Como se usa en la presente memoria, un "grupo vinilo" significa un sustituyente lineal o ramificado con un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de grupos vinilo incluyen, pero no se limitan a, 1-metil-1-propenilo (CH₃CH=C(CH₃)-) y 2-metil-1-propenilo ((CH₃)₂C=CH-).






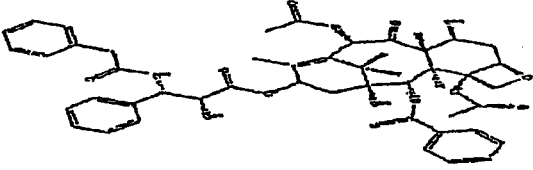

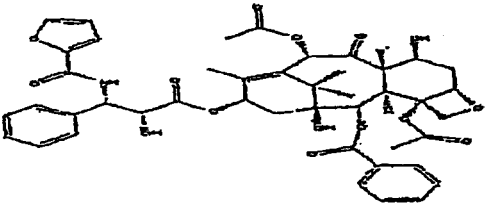

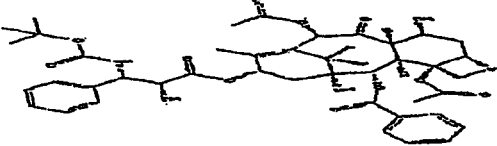

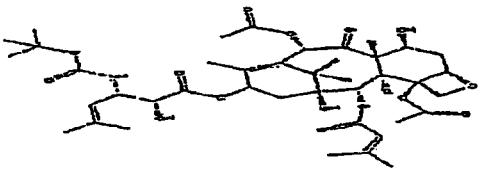
TABLA 1

Ejemplos De Grupos R_N En Moléculas De Taxano Conocidas

Taxano	R _N	Estructura Molecular
Taxol A (paclitaxel)		
Taxol B (cefalomanina)		
Taxol C		

ES 2 312 800 T3

TABLA 1 (continuación)

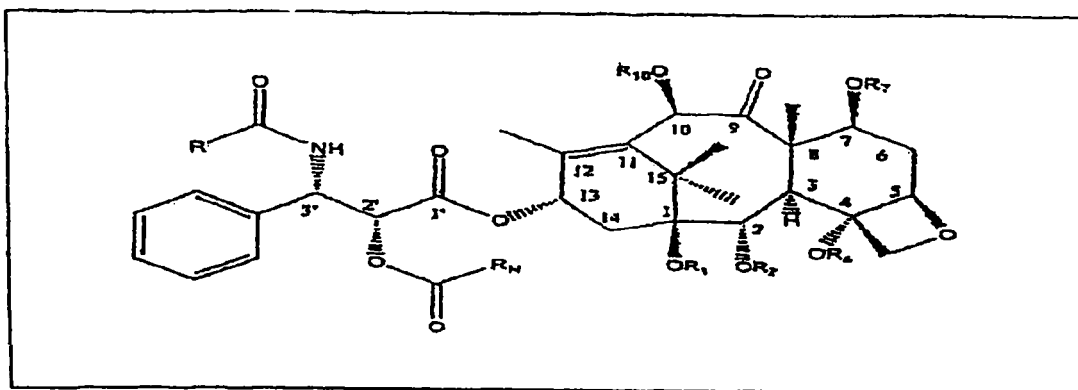
Taxano	R_N	Estructura Molecular
Taxol D		
Taxol E		
Taxol F		
Taxol G		
Docetaxel (Taxotere®)		
Nonataxel		

5 Durante toda la descripción, donde se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden, componentes específicos o donde se describe que los procedimientos tienen, incluyen o comprenden, etapas específicas del procedimiento, se considera que las composiciones de la presente invención también consisten esencialmente en o consisten en, los componentes referidos y que los procedimientos de la presente invención también consisten esencialmente en o consisten en las etapas referidas del procedimiento. Además, se debería entender que el orden de las etapas u orden para realizar ciertas acciones son irrelevantes siempre que la invención siga siendo operativa. Por otra parte, se pueden realizar simultáneamente dos o más etapas o acciones.

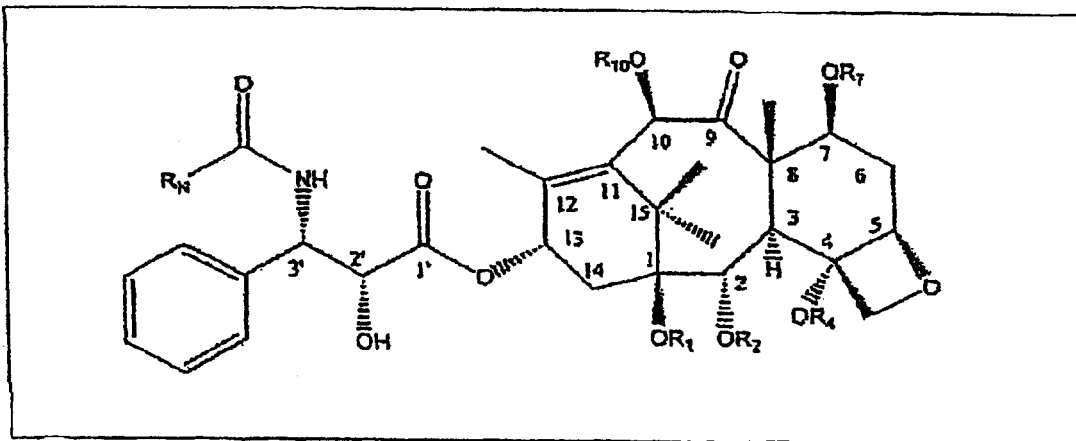
10 En una realización alternativa, la presente invención se refiere a un método para convertir una molécula de taxano con un grupo hidroxilo en C-2'. El grupo hidroxilo puede ser acilado según los procedimientos descritos en la Solicitud de Patente de EE.UU. N° 60/370.252, presentada el 5 de abril de 2.002. El taxano acilado en C-2' puede estar o no purificado o aislado antes de la desoxigenación de manera reductora de la molécula de taxano. En otra realización, la invención se refiere a un método para desoxigenar de manera reductora una funcionalidad amido en C-3' de una molécula de taxano, seguido por hidrólisis y posterior migración acílica de un grupo acilo en el grupo hidroxilo de C-2'. Aquí, el grupo hidroxilo puede ser acilado según el procedimiento descrito en la solicitud 252 citada anteriormente.

20 El método de la presente invención incluye en general las etapas de: desoxigenar de manera reductora una molécula de taxano para formar un compuesto imino; hidrolizar el compuesto imino para formar un compuesto de amina primaria y poner en contacto el compuesto de amina primaria con una base para efectuar migración acílica. Preferiblemente, la interconversión de la molécula de taxano tiene lugar sin aislamiento de los compuestos intermedios, es decir, el compuesto imino y el compuesto de amina primaria, proporcionando de ese modo una metodología eficaz, con buena relación entre coste y eficacia para la interconversión de moléculas de taxano.

25 En una realización particular, la invención proporciona un método para convertir una molécula de taxano con la fórmula:



45 donde cada uno de R_1 , R_2 , R_4 , R_7 y R_{10} es independientemente: hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo arilalquilo, un grupo vinilo, un grupo éter, un grupo éster, un grupo glicósido, un grupo oxo o un grupo protector de hidroxilo y cada uno de R y R_N es independientemente: hidrógeno, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo arilalquilo, un grupo éter, grupo heterocíclico o un grupo vinilo, en otra molécula de taxano con la fórmula:



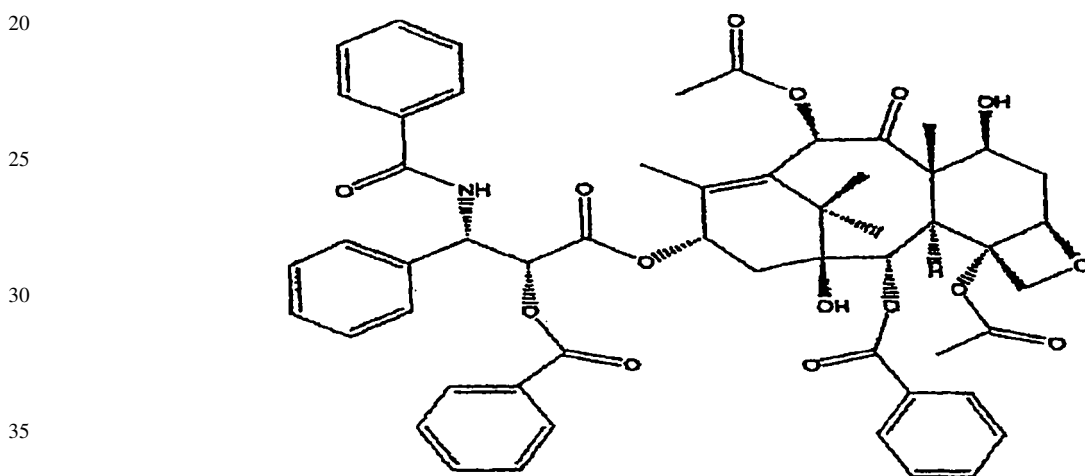
donde R_1 , R_2 , R_4 , R_7 , R_{10} y R_N son como se definió anteriormente.

ES 2 312 800 T3

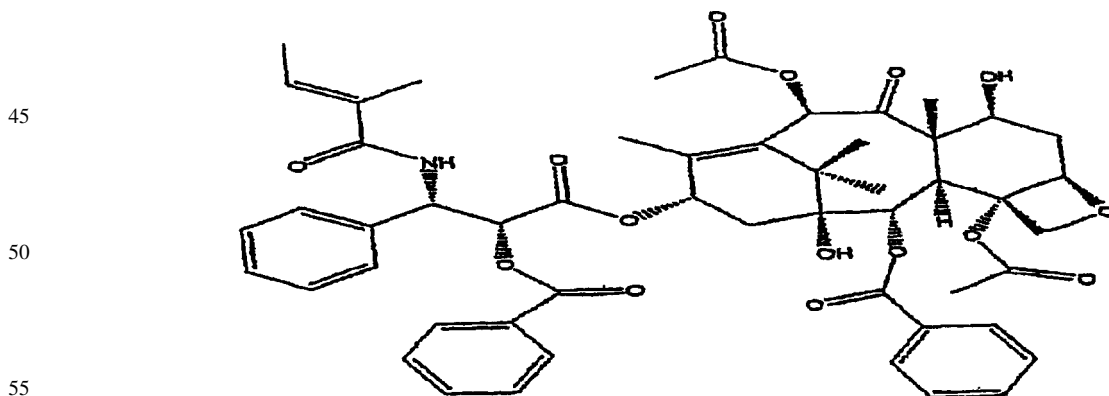
Preferiblemente R_1 es hidrógeno, R_2 es: hidrógeno, un grupo acilo o un grupo protector de hidroxilo; R_4 es un grupo acetato; R_7 es: hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo éster, un grupo éter, un grupo glicósido, un grupo oxo o un grupo protector de hidroxilo; R_{10} es: hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo éster, un grupo éter o un grupo protector de hidroxilo; R es: un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo arilalquilo, un grupo heterocíclico o un grupo vinilo.

Los materiales de partida preferidos incluyen moléculas de taxano con la fórmula ilustrada anteriormente, donde R_1 es hidrógeno, R_2 es un grupo benzoílo, R_4 es un grupo acetato; R_7 es hidrógeno y R_{10} es hidrógeno y donde R_1 es hidrógeno, R_2 es un grupo benzoílo, R_4 es un grupo acetato; R_7 es hidrógeno y R_{10} es un grupo acetato y cada uno de R y R_N es un grupo que corresponde a una molécula de taxol conocida o derivado de la misma, por ej., fenilo, 1-metil-1-propenilo, n-pentilo, propilo, 1-metil-propilo, bencilo, 2-furanilo y terc-butoxi. Así, entre los materiales de partida preferidos para las reacciones de interconversión de la invención están las moléculas de taxano representadas en la Tabla 1, donde el grupo hidroxilo de C-2' está protegido con: benzoílo, 2-metil-2-butenoiílo, hexanoílo, butirilo, 2-metilbutirilo, fenilacetilo, furoílo o terc-butiloxicarbonilo. Otros ejemplos de grupos R_N incluyen, entre otros, acetilo ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$), $\text{HOC}(\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-$ y $\text{PhNHC}(\text{O})-$.

Un material de partida más preferido de la reacción de interconversión de la invención es una molécula de taxano con la fórmula:



Otro material de partida preferido de la reacción de interconversión de la invención, es una molécula de taxano con la fórmula:



La desoxigenación reductora se puede realizar usando reactivos conocidos en la técnica. En una realización alternativa, esta reacción se puede conseguir poniendo en contacto la molécula de taxano con un compuesto que contiene metal de transición o agente reductor de metal de transición. La deshidrogenación reductora se lleva a cabo preferiblemente usando un compuesto de hidruro de zirconio tal como cloruro-hidruro de zirconoceno (cloruro-hidruro de bis(ciclopentadieni)zirconio), también conocidos como reactivos de Schwartz. Se pueden usar otros compuestos que contengan metal de transición o agentes reductores de metal de transición, incluyendo, pero no limitándose a, agentes reductores que contienen titanio, agentes reductores que contienen hafnio, agentes reductores que contienen niobio y agentes reductores que contienen molibdeno. También se pueden usar análogos y derivados de reactivo de Schwartz. En una realización alternativa, la cantidad de reactivo de Schwartz usada puede variar desde aproximadamente 0,1 equivalentes molares hasta aproximadamente 10 equivalentes molares por mol de material de partida, preferiblemente se pueden usar a aproximadamente 2 o más equivalentes molares. Más preferiblemente, se usan aproximadamente

ES 2 312 800 T3

3 o más equivalentes molares de reactivo de Schwartz, añadiéndose reactivo de Schwartz como suspensión en un disolvente apropiado. Preferiblemente, el disolvente es anhidro. Un disolvente preferido es el tetrahidrofurano.

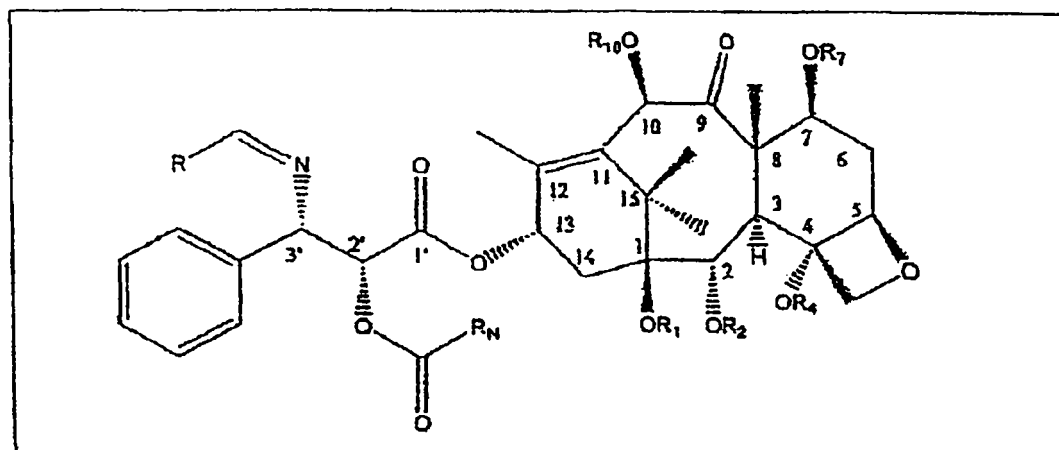
La desoxigenación reductora se lleva a cabo preferiblemente en un entorno inerte, por ej., en una atmósfera de nitrógeno o de argón. En una realización alternativa, la disolución del (de los) material(es) de partida es un disolvente. El disolvente se puede agitar y enfriar por debajo de la temperatura normal, previamente a la adición de reactivo de Schwartz. La temperatura de la disolución de prereacción es preferiblemente menor que aproximadamente 15°C y más preferiblemente menor que aproximadamente 10°C.

Se añade la suspensión de reactivo de Schwartz a la disolución enfriada que contiene el (los) material(es) de partida al tiempo que se mantiene la agitación de la disolución. Después de la adición de reactivo de Schwartz, se genera gas hidrógeno y se calentará ligeramente la disolución de reacción ya que la reacción es ligeramente exotérmica. A continuación de la adición completa del reactivo de Schwartz, normalmente continúa la agitación de la disolución de reacción a una temperatura reducida, hasta que se estima que la reacción ha finalizado. El tiempo de reacción es típicamente aproximadamente 1-4 horas.

Como con la mayoría de las reacciones químicas, su progreso se puede controlar hasta la finalización, por ej., usando cromatografía de capa fina (TLC, por sus siglas en inglés) o cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés). Se estima preferiblemente que una reacción ha finalizado cuando el (los) material(es) de partida ya no está(n) presente(s).

Posteriormente a la finalización de la reacción de desoxigenación reductora, se puede eliminar la mayor parte del metal de transición y/o de los subproductos de metal de transición, antes de continuar con la siguiente reacción. Por ejemplo, en una realización alternativa, se puede eliminar todo o sustancialmente todo el metal de transición o todos los subproductos de metal, de manera que la mezcla resultante comprende menos de 10.000 partes/millón, preferiblemente menos de 5.000 partes/millón o más preferiblemente menos de 1.000 partes por millón de metal de transición o subproductos de metal de transición. Para la presente invención, la eliminación del metal de transición o de cualquier subproducto de metal, es opcional. Se entiende que la eliminación de metal de transición o de cualquier subproducto de metal de transición se puede realizar por separado o junto con cualquier otra etapa descrita en la presente memoria. También, dicha etapa de eliminación se puede realizar a distintos tiempos durante el procedimiento de la presente invención. Se conocen técnicas para eliminar compuestos de metal de transición o subproductos de metal de transición en la técnica, incluyendo pero no limitándose a, complejación, precipitación, filtración, quelación, centrifugación, metodología electroquímica, cromatografía o cualquier combinación de las mismas. En una realización alternativa, se puede usar un agente quelante que comprende un agente quelante eficaz para quelar un metal de transición, para eliminar el compuesto de metal de transición o subproducto de metal de transición. Dichos agentes quelantes pueden incluir, pero no se limitan a, ácido etilendiaminotetraacético (AEDT), ácido etilenglicol-(bis)-(aminoetil éter)-tetraacético (EGTA, por sus siglas en inglés), ácido 1,2-bis-(o-aminofenoxi)etano-N, N, N', N'-tetraacético (BAPTA, por sus siglas en inglés), N, N, N', N'-tetraquis-(2-piridilmetil)etilendiamina (TPEN), ácido nitrilotriacético, TIRON® y análogos y derivados de los mismos. En una realización alternativa, se añade la disolución de la reacción de desoxigenación reductora, enfriada, a un exceso de N, N-bis(2-hidroxi)etil)glicina (bicina) como una disolución acuosa, al tiempo que se mantiene la disolución a una temperatura normal. Preferiblemente se pueden usar aproximadamente 2 o más equivalentes de bicina, basado en la cantidad de metal de transición presente. Con posterioridad, se da tratamiento final apropiadamente a la reacción, que puede incluir tratamiento adicional de la disolución de la reacción de desoxigenación reductora original con disolución acuosa de bicina, adicional.

Después de la reacción de desoxigenación reductora, la molécula de taxano de partida se convierte en un compuesto imino, es decir, el grupo amido de C-3' de la molécula de taxano se convierte en un grupo imino (-N=CH-). Más específicamente, el compuesto imino presenta generalmente la fórmula:



donde R₁, R₂, R₄, R₇, R₁₀, R y R_N son como se definió anteriormente.

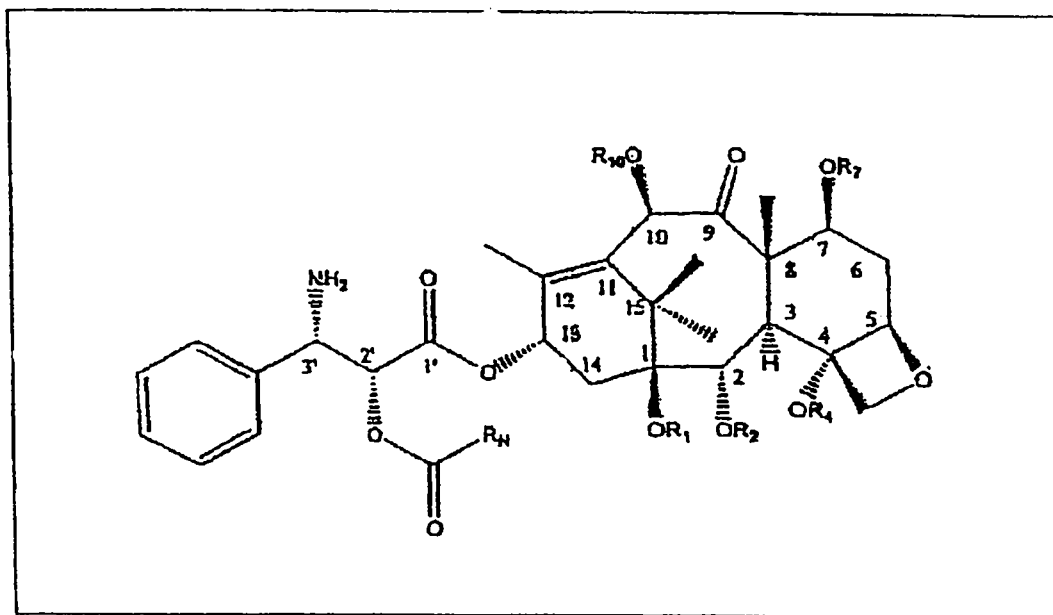
ES 2 312 800 T3

A continuación de la conversión en un compuesto imino, la hidrólisis de la funcionalidad imino produce una amina libre, es decir, una amina primaria, en la posición C-3'. Se puede usar cualquier ácido no oxidante, común, para efectuar la hidrólisis del compuesto imino. Ejemplos de ácidos incluyen, entre otros, ácido acético, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico o preferiblemente ácido sulfúrico. El ácido puede ser acuoso y/o estar en disolución con un disolvente prótico, por ej., etanol y/o metanol. En teoría, se deberían usar aproximadamente 2 o más equivalentes molares de ácido por mol de imina.

La hidrólisis del compuesto imino se puede llevar a cabo a aproximadamente temperatura normal. También, se puede llevar a cabo la hidrólisis sobre un compuesto imino aislado y/o purificado. Preferiblemente, se añade directamente una disolución acuosa de un ácido a la capa orgánica (fase orgánica) de la mezcla de reacción de desoxigenación reductora. Después de que termina la hidrólisis, se puede añadir una base, por ej., una disolución acuosa de carbonato de sodio, para neutralizar la reacción de hidrólisis ácida.

Debido a que los ácidos se usan con frecuencia para eliminar diversos grupos protectores utilizados en esquemas de reacción sintéticos, se debería tener cuidado en la selección de un reactivo de hidrólisis apropiado para evitar la eliminación no deseada de grupos protectores que pueden estar presentes en la molécula de taxano. Sin embargo, puede ser deseable eliminar ciertos grupos protectores en una molécula de taxano para facilitar la conversión de una molécula de taxano "protegida" para un derivado de taxol conocido, por ej., la eliminación de un grupo protector de sililo de los grupos hidroxilo de C-17 y/o C-10. De acuerdo con esto, si un ácido tiene que realizar funciones adicionales en la reacción, la cantidad de ácido usada en la reacción debería ser ajustada apropiadamente.

Después de la hidrólisis de la funcionalidad imina, la molécula de taxano de partida (y el compuesto imino) se convierte en un compuesto de amina primaria, es decir, un grupo amido en C-3' de la molécula de taxano o el grupo imino de C-3' del compuesto imino se convierte en una amina primaria, es decir, $-NH_2$. Más específicamente, el compuesto de amina primaria tiene generalmente la fórmula:



donde R₁, R₂, R₄, R₇, R₁₀ y R_N son como se definió anteriormente.

Finalmente, el compuesto de amina primaria se expone a un entorno básico para efectuar migración acílica del grupo 2'-O-acilo a la amina primaria de C-3'. Se puede usar cualquier base conocida en la técnica para facilitar la migración acílica, siempre que no afecte negativamente a otra funcionalidad presente en la molécula de taxano, es decir, el compuesto de amina primaria y/o proporcione subproductos. Los ejemplos de bases adecuadas para efectuar migración acílica incluyen, pero no se imitan a, trietilaminas, piridina, piridinas sustituidas, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. Una base preferida es la trietilamina.

En la práctica, se puede añadir la base a una disolución de compuesto de amina primaria, aislado y/o purificado. Preferiblemente, se añade directamente la base a la capa orgánica (fase orgánica) que resulta de la hidrólisis del compuesto imino. En el caso de lo último, puede ser deseable también añadir un quelante de zirconio junto con la base para quelar y/o eliminar cualquier traza adicional de zirconio. Por ejemplo, se añade preferiblemente ácido 2-aminobenzoico (ácido antranílico), junto con una trietilamina. La reacción se realiza típicamente a aproximadamente temperatura normal con alguna forma de agitación, por ej., removiendo.

ES 2 312 800 T3

Cuando se estima que la reacción ha finalizado, como se determina por análisis por HPLC, se da tratamiento final a la reacción usando procedimientos conocidos, por ej., etapas de neutralización estándar y lavado. Después de un tratamiento final apropiado, se seca típicamente la capa orgánica usando reactivos secantes convencionales tales como sulfato de magnesio.

Después del tratamiento final de la reacción de migración acílica, normalmente se aísla la molécula de taxano del producto final. Se puede usar una serie de técnicas de aislamiento, por ej., evaporación del disolvente orgánico a presión reducida para proporcionar un sólido amorfo. Sin embargo, se añade preferiblemente la capa orgánica seca resultante del tratamiento final de la reacción de migración acílica, a un antidisolvente para moléculas de taxano tales como hexano o heptano. Con posterioridad a la precipitación, la molécula de taxano del producto final sólido, se puede recoger por filtración, secar después a presión reducida y/o temperatura elevada, por ejemplo.

Después de que se obtiene la mezcla de taxano deseada, se puede cristalizar. Dependiendo de la pureza deseada de la molécula de taxano del producto final, se puede recristalizar la mezcla de taxano resultante una o más veces. La cristalización y recristalización se puede llevar a cabo usando un sistema disolvente binario o ternario, es decir, al menos un disolvente de solubilización y al menos un antidisolvente. Los ejemplos de disolventes de solubilización incluyen, entre otros, acetona, metil terc-butil éter, cloruro de metileno, trifluorotolueno, THF, metanol, etanol, alcohol isopropílico y acetonitrilo. Ejemplos de antidisolventes incluyen, por ejemplo, disolventes hidrocarbonados tales como hexano y heptano, así como agua. En la mayoría de los casos, el disolvente de solubilización y el antidisolvente son miscibles en las proporciones usadas. Ejemplos de sistemas disolventes útiles con moléculas de taxano incluyen, entre otros, acetona/hexano, metanol/agua y cloruro de metileno/hexano. Se prefiere cloruro de metileno/hexano para el taxano acilado en C-2'. Se prefieren acetona/hexanol y metanol/agua para taxol A.

Se puede analizar el producto final y/o los compuestos intermedios aislados usando técnicas analíticas conocidas en la técnica, tales como: espectroscopía de infrarrojos (IR), espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN), por ej., RMN de ^1H y RMN de ^{13}C , cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), por ej., HPLC de fase inversa y/o espectrometría de masas (EM), por ej., EM de ionización por electrospray (EM IE) y EM de adsorción - ionización por láser asistida por una matriz (MALDI-MS, por sus siglas en inglés). También se pueden usar combinaciones de estas técnicas, por ej., HPLC-EM.

En una realización de la metodología descrita anteriormente, la invención se dirige a métodos de interconversión de mezclas de moléculas de taxano, por ej., de biomasa o extractos de biomasa, en una molécula de taxano particular, por ej., paclitaxel. La metodología para la interconversión de mezclas de moléculas de taxano en una molécula de taxano específica es generalmente la misma en cuanto a la interconversión de una única molécula de taxano en otra única molécula de taxano.

La invención se ilustra además por los siguientes ejemplos no limitantes:

Ejemplos

Se adquirieron ácido antranílico (ácido 2-aminobenzoico), acetato de etilo (EtOAc), heptano, N, N-bis(2-hidroxiethyl)glicina (bicina), sulfato de magnesio (MgSO_4), carbonato de sodio (Na_2CO_3), ácido sulfúrico (H_2SO_4), tetrahidrofuran (THF) y trietilamina (Et_3N), de Sigma-Aldrich Co. (Milwaukee, WI). Se adquirió cloruro-hidruro de zirconoceno (reactivo de Schwartz) de Soltec Ventures (Beverly, MA).

El ensayo por HPLC usado es como sigue: Columna: Waters Xterra RP18, 50x4,6 mm, 3,5 micrómetros. Caudal: 2,0 ml/min. Gradiente: Todos los disolventes contienen ácido fórmico al 0,05%. Comienzo a agua/acetonitrilo (CH_3CN) al 5%/95% a la etapa a 0,75 minutos de agua/ CH_3CN al 30%/70% y empieza un gradiente lineal a agua/ CH_3CN al 80%/120% a los 6 minutos, después se mantiene hasta 7,5 minutos. La reequilibración es con agua/ CH_3CN al 5%/95% durante 3 minutos. Detección: 227 y 254 de run.

Conversión de Moléculas de 2'-O-Benzoil-Taxano en Paclitaxel

Desoxigenación Reductora

Se disolvió un kilogramo de una mezcla de moléculas de 2'-O-benzoil-taxano (incluyendo taxol A, taxol B, taxol C, taxol D, taxol E, taxol F y taxol G) en 3,0 l de THF anhidro. Se añadió la disolución por un filtro en línea de 1,0 micrómetro a un recipiente de reacción con camisa en un entorno inerte. Se enfrió la disolución a 0-10°C, con agitación. Se añadió una suspensión preparada previamente que consistía en 0,94 kg de reactivo de Schwartz (3,2 eq.) y 2,0 l de THF anhidro, a la disolución de reacción durante aproximadamente 5 minutos, con agitación. Esta reacción era ligeramente exotérmica y generó gas hidrógeno (H_2). Se agitó la reacción a 0-10°C hasta que se determinó el punto final de la reacción por el ensayo por HPLC.

Eliminación de Zr

Cuando se estimó que la reacción había finalizado, se añadió la mezcla de reacción a 3,66 l de disolución acuosa de bicina 2 M (2,0 eq., basados en Zr). Se enjuagó el recipiente de reacción con 1,7 l de THF, que también se añadieron a la disolución de bicina. La disolución de bicina se agitó a 15-20°C durante aproximadamente 30 minutos. Con

ES 2 312 800 T3

posterioridad, se detuvo la agitación durante aproximadamente 15 minutos y se transfirió la capa acuosa inferior a otro recipiente. A la capa acuosa se añadieron 5,0 l de acetato de etilo y se agitó la disolución durante aproximadamente 10 minutos. La agitación se detuvo, durante aproximadamente 15 minutos, permitiendo que las capas se separaran y se retiró la capa acuosa inferior y se desechó. A la disolución original de THF se añadieron otros 3,66 l de disolución acuosa de bicina 2 M junto con 1,0 l de disolución de salmuera. Se agitó la disolución total a 15-20°C, durante aproximadamente 30 minutos. Se detuvo la agitación y se transfirió la capa acuosa inferior al recipiente que contenía el acetato de etilo. Esta disolución se agitó después durante aproximadamente 15 minutos y se desechó la capa acuosa inferior. Se transfirió después el acetato de etilo a la disolución de THF.

10 *Hidrólisis de Imina*

Se añadieron con agitación, a 20-25°C, 0,4 l de una disolución acuosa de H₂SO₄ al 10%, a las capas organizadas combinadas y se agitó el lote durante aproximadamente 60 minutos. Después se añadió 1,0 l de una disolución de Na₂CO₃ 2 M, con agitación, durante aproximadamente 15 minutos. Se detuvo la agitación durante aproximadamente 15 minutos y se desechó la capa acuosa inferior.

Migración de Benzoílo y Recuperación del Producto

Se añadieron a la capa orgánica 0,25 kg de ácido antranílico sólido y 250 ml de trietilamina. Se agitó el lote hasta que se determinó el punto final de la reacción por el ensayo por HPLC. Cuando se estimó que había finalizado la reacción, se añadió un total de 3,65 l de disolución acuosa de Na₂CO₃ 1 M, con agitación, durante aproximadamente 45 minutos a 20-25°C. Se detuvo la agitación durante 15 minutos y se desechó la capa acuosa inferior. Con posterioridad, se añadieron al lote 2,0 l de una disolución saturada de salmuera y se agitó durante 15 minutos a 20-25°C. Se detuvo la agitación y se desechó la capa acuosa inferior. Se añadieron al lote 0,67 kg de sulfato de magnesio, con agitación, durante aproximadamente 30 minutos. Se separó por filtración el MgSO₄ 30 y se añadió la disolución a un total de 80,0 l de heptano con agitación durante aproximadamente 30 minutos, que dio como resultado la precipitación. Se filtró el precipitado sólido, blanco ligeramente oscurecido, por un filtro de placa, a vacío y se lavaron los sólidos con 10,0 l de heptano. Se secaron los sólidos a vacío, a 40-50°C, durante aproximadamente 48 horas. La masa resultante contenía aproximadamente 65-75% de paclitaxel.

30

35

40

45

50

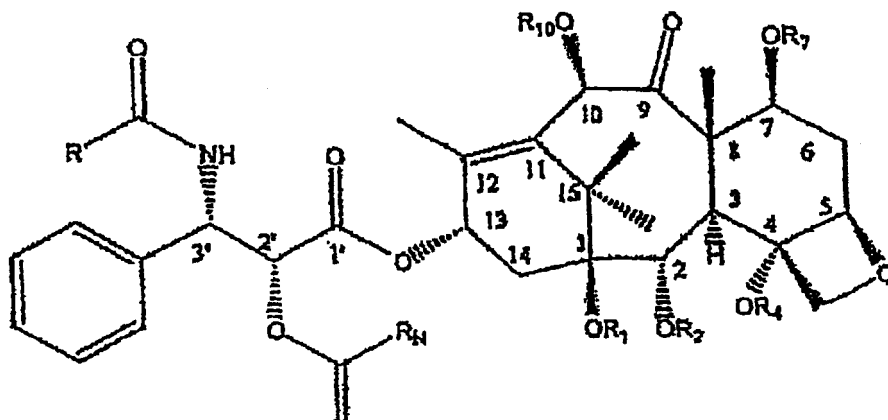
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un método para convertir una molécula de taxano con la fórmula:



en la que:

R₁ es: hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo éster, un grupo éter o un grupo protector de hidroxilo;

R₂ es: hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo éster, un grupo éter o un grupo protector de hidroxilo;

R₄ es: hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo éster, un grupo éter o un grupo protector de hidroxilo;

R₇ es: hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo éster, un grupo éter, un grupo glicósido, un grupo oxo o un grupo protector de hidroxilo;

R₁₀ es: hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo éster, un grupo éter o un grupo protector de hidroxilo;

R es: un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo arilalquilo, un grupo éter, un grupo heterocíclico o un grupo vinilo y

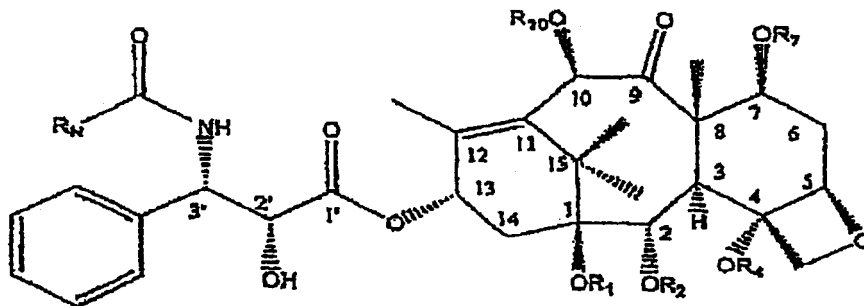
R_N es: un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo arilalquilo, un grupo éter o un grupo heterocíclico o un grupo vinilo;

comprendiendo el método las etapas de:

desoxigenación reductora de la molécula de taxano para formar un compuesto imino;

hidrolizar el compuesto imino para formar un compuesto de amina primaria y

tratar el compuesto de amina primaria con una base impedida para formar otra molécula de taxano con la fórmula:



en la que:

R₁, R₂, R₄, R₇, R₁₀ y R_N son como se definió anteriormente.

ES 2 312 800 T3

2. El método según la reivindicación 1, en el que la etapa de desoxigenar de manera reductora el compuesto de taxano comprende poner en contacto el compuesto de taxano con un agente reductor de metal de transición.

3. El método según la reivindicación 2, en el que el agente reductor de metal de transición es reactivo de Schwartz (cloruro-hidruro de zirconoceno).

4. El método según la reivindicación 2, en el que el agente reductor de metal de transición es un análogo o derivado de reactivo de Schwartz.

5. El método según la reivindicación 2, en el que el agente reductor de metal de transición se selecciona del grupo que consiste en: agentes reductores que contienen titanio, agentes reductores que contienen hafnio, agentes reductores que contienen niobio y agentes reductores que contienen molibdeno.

6. El método según la reivindicación 1, en el que la etapa de hidrolizar el compuesto imino comprende poner en contacto el compuesto imino con un ácido.

7. El método según la reivindicación 6, en el que el ácido es ácido sulfúrico.

8. El método según la reivindicación 1, en el que la etapa de tratar el compuesto de amina primaria con una base comprende tratar el compuesto de amina primaria con trietilamina.

9. El método según la reivindicación 1, en el que la etapa de tratar el compuesto de amina primaria con una base comprende tratar el compuesto de amina primaria con trietilamina y ácido antranílico.

10. El método según la reivindicación 1, comprende además la etapa de quelar el agente reductor de metal de transición o los subproductos del mismo, por adición de un agente quelante.

11. El método según la reivindicación 1, en el que la etapa quelante comprende quelar el agente reductor de metal de transición o los subproductos del mismo, con un quelante de zirconio.

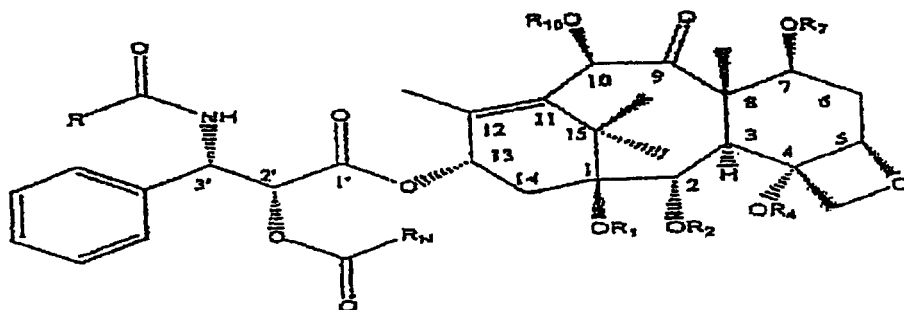
12. El método según la reivindicación 11, en el que la etapa quelante comprende quelar el agente reductor de metal de transición o los subproductos del mismo, con N, N-bis-(2-hidroxietil)glicina (bicina).

13. El método según la reivindicación 11, en el que la etapa quelante comprende quelar el agente reductor de metal de transición o los subproductos del mismo, con un agente que comprende un agente quelante seccionado del grupo que consiste en: ácido etilendiaminotetraacético (AEDT), ácido etilenglicol-(bis)-(aminoetil éter)tetraacético (EGTA), ácido 1,2-bis-(o-aminofenoxi)-etano-N,N',N',N'-tetraacético (BAPTA), N,N,N',N'-tetraquis-(2-piridilmetil)etilendiamina (TIPEN), ácido nitrilotriacético y análogos y derivados de los mismos.

14. El método según la reivindicación 1, en el que no se aíslan el compuesto imino y el compuesto de amina primaria, previamente a la siguiente etapa.

15. El método según la reivindicación 1, en el que R_N es: fenilo, 1-metil-1-propenilo, n-pentilo, propilo, 1-metil-propilo, bencilo, 2-furanilo o *tert*-butoxi.

16. Un método para convertir una molécula de taxano con la fórmula:



en la que:

R_1 es hidrógeno;

R_2 es un grupo benzoílo;

R_4 es un grupo acetato;

ES 2 312 800 T3

R₇ es hidrógeno,

R₁₀ es hidrógeno o un grupo acetato;

5 R es: un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo arilalquilo, un grupo éter, un grupo heterocíclico o un grupo vinilo y

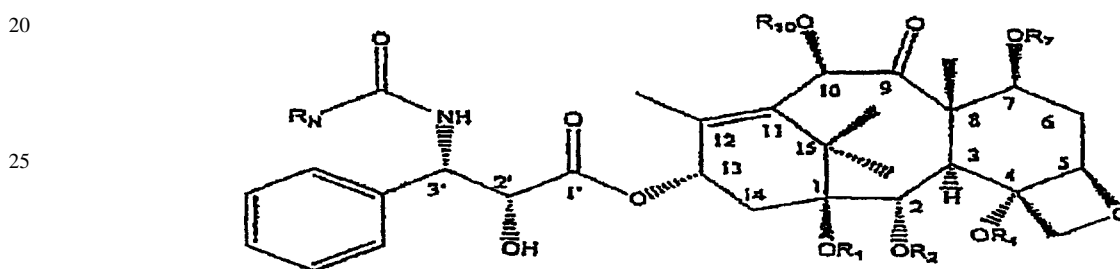
R_N es: fenilo, 1-metil-1-propenilo, n-pentilo, propilo, 1-metil-propilo, bencilo, 2-furanilo o *terc*-butoxi;

10 comprendiendo el método las etapas de:

hacer reaccionar la molécula de taxano con cloruro-hidruro de zirconoceno en un disolvente para formar un compuesto imino;

15 hidrolizar el compuesto imino para formar un compuesto de amina primaria y

tratar el compuesto de amina primaria con una base para formar otra molécula de taxano con la fórmula:



30 en la que:

R₁, R₂, R₄, R₇, R₁₀ y R_N son como se definió anteriormente.

35 17. El método según la reivindicación 16, en el que la etapa de hacer reaccionar la molécula de taxano comprende hacer reaccionar la molécula de taxano con 3 o más equivalentes molares de cloruro-hidruro de zirconoceno.

40 18. El método según la reivindicación 17, en el que hacer reaccionar la molécula de taxano con cloruro-hidruro de zirconoceno comprende hacer reaccionar la molécula de taxano con cloruro-hidruro de zirconoceno a una temperatura por debajo de 15°C.

19. El método según la reivindicación 16, en el que el disolvente es tetrahidrofurano.

45 20. El método según la reivindicación 16, en el que la etapa de hidrolizar el compuesto imino comprende tratar el compuesto imino con un ácido.

21. El método según la reivindicación 20, en el que la etapa de hidrolizar el compuesto compuesto imino comprende tratar el compuesto de amina con ácido sulfúrico.

50 22. El método según la reivindicación 16, en el que la etapa de tratar el compuesto de amina primaria con una base, comprende tratar el compuesto de amina primaria con trietilamina.

55 23. El método según la reivindicación 16, en el que la etapa de tratar el compuesto de amina primaria con base, comprende tratar el compuesto de amina primaria con trietilamina y ácido antranílico.

24. El método según la reivindicación 16, que comprende la etapa de quelar el cloruro-hidruro de zirconoceno y otros subproductos de zirconio previamente a la hidrólisis del compuesto imino con un agente quelante.

60 25. El método según la reivindicación 16, en el que la etapa quelante comprende quelar el agente reductor de metal de transición o los subproductos del mismo, con N, N-bis-(2-hidroxietil)-glicina (bicina).

65 26. El método según la reivindicación 16, en el que la etapa quelante comprende quelar el agente reductor de metal de transición o los subproductos del mismo, con un agente que comprenda un agente quelante seleccionado del grupo que consiste en: ácido etilendiaminotetraacético (AEDT), ácido etilenglicol(bis)(aminoetil éter)-tetra-acético (EGTA), ácido 1,2-bis-(o-aminofenoxi)etano-N, N, N', N'-tetraacético (BAPTA), N, N, N', N'-tetraquis-(2-piridilmetil)etilendiamina (TIPEN), ácido nitrilotriacético y análogos y derivados de los mismos.

ES 2 312 800 T3

27. El método según la reivindicación 16, en el que R_{10} es hidrógeno.

28. El método según la reivindicación 27, en el que R_N es fenilo y R es: fenilo, 1-metil-1-propenilo, n-pentilo, propilo, 1-metil-propilo, bencilo, 2-furanilo o *tert*-butoxi.

29. El método según la reivindicación 27, en el que R_N es 1-metil-1-propenilo y R es: fenilo, 1-metil-1-propenilo, n-pentilo, propilo, 1-metil-propilo, bencilo, 2-furanilo o *tert*-butoxi.

30. El método según la reivindicación 27, en el que R_N es n-pentilo y R es: fenilo, 1-metil-1-propenilo, n-pentilo, propilo, 1-metil-propilo, bencilo, 2-furanilo o *tert*-butoxi.

31. El método según la reivindicación 16, en el que R_{10} es un grupo acetato.

32. El método según la reivindicación 31, en el que R_N es fenilo y R es: fenilo, 1-metil-1-propenilo, n-pentilo, propilo, 1-metil-propilo, bencilo, 2-furanilo o *tert*-butoxi.

33. El método según la reivindicación 31, en el que R_N es 1-metil-1-propenilo y R es: fenilo, 1-metil-1-propenilo, n-pentilo, propilo, 1-metil-propilo, bencilo, 2-furanilo o *tert*-butoxi.

34. El método según la reivindicación 31, en el que R_N es n-pentilo y R es: fenilo, 1-metil-1-propenilo, n-pentilo, propilo, 1-metil-propilo, bencilo, 2-furanilo o *tert*-butoxi.

35. El método según la reivindicación 35, comprende además la etapa de quelar el cloruro-hidruro de zirconoceno y otros subproductos de zirconio del mismo, por adición de un agente quelante.

36. El método según la reivindicación 35, en el que la etapa quelante comprende añadir quelante de zirconio.

37. El método según la reivindicación 35, en el que la etapa quelante comprende quelar el agente reductor de metal de transición o los subproductos del mismo, con N, N-bis-(2-hidroxietil)glicina (bicina).

38. El método según la reivindicación 35, en el que el agente quelante comprende añadir un agente quelante que comprenda un agente quelante seleccionado del grupo que consiste en: ácido etilendiaminotetraacético (AEDT), ácido etilenglicol(bis)(aminoetil éter)-tetraacético (EGTA), ácido 1,2-bis-(O-aminofenoxi)etano-N,N,N',N'-tetraacético (BAPTA), N,N,N',N'-tetraquis-(2-piridilmetil)-etilendiamina (TIPEN), ácido nitrilotriacético o análogos de los mismos.

39. El método según las reivindicaciones 1 ó 16, que comprende además la etapa de eliminar todo el metal de transición o los subproductos de metal de transición por: complejación, precipitación, filtración, centrifugación, metodología electroquímica, cromatografía, quelación o cualquier combinación de las mismas.

40. Un método para convertir una molécula de taxano que tiene un grupo hidroxilo en C-2' acilado, comprendiendo el método las etapas de:

desoxigenar de manera reductora la molécula de taxano para formar un compuesto imino;

hidrolizar el compuesto imino para formar un compuesto de amina primaria y

poner en contacto el compuesto de amina primaria con una base para efectuar migración acílica.

41. El método según la reivindicación 40, en el que la etapa de desoxigenar de manera reductora el compuesto de taxano comprende poner en contacto el compuesto de taxano con un agente reductor de metal de transición.

42. El método según la reivindicación 40, en el que la etapa de hidrolizar el compuesto imino comprende poner en contacto el compuesto imino con un ácido.

43. El método según la reivindicación 40, en el que la etapa de tratar el compuesto de amina primaria con una base comprende tratar el compuesto de amina primaria con trietilamina.