



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 307 965**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03747971 .4**

96 Fecha de presentación : **05.09.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1537093**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.06.2005**

54 Título: **Derivados de taxano funcionalizados en la posición 14 y procedimiento de preparación de los mismos.**

30 Prioridad: **10.09.2002 IT MI02A1921**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2008**

73 Titular/es: **INDENA S.p.A.**  
**Viale Ortles, 12**  
**20139 Milano, IT**

72 Inventor/es: **Fontana, Gabriele;**  
**Bombardelli, Ezio;**  
**Battaglia, Arturo;**  
**Baldelli, Eleonora;**  
**Guerrini, Andrea;**  
**Gelmi, Maria Luisa;**  
**Carenzi, Giacomo y**  
**Pocar, Donato**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Derivados de taxano funcionalizados en la posición 14 y procedimiento de preparación de los mismos.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 13-cetobacatina III y taxano y a los procedimientos para la preparación de los mismos.

## Antecedentes tecnológicos

El documento WO 94/22856 describe 14-hidroxi-taxanos que tienen propiedades antitumorales mejoradas en comparación con los taxanos convencionales. Uno de dichos derivados de 14-hidroxi, denominado IDN 5109, está actualmente en desarrollo clínico avanzado. Dichos derivados 14-hidroxilados pueden prepararse fácilmente a partir de 14-hidroxibacatina natural.

Actualmente se ha descubierto que los análogos de IDN 5109 que tienen sustituyentes distintos del grupo hidroxilo en la posición 14 tienen una sorprendente actividad biológica, de manera que son activos no sólo contra tumores resistentes a taxano sino también contra líneas celulares MDR.

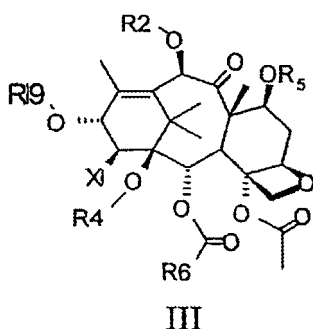
Los derivados de la invención pueden obtenerse por enolización de 13-cetobacatina III y tratamiento con electrófilos adecuados que pueden convertirse en el grupo deseado. La posterior reducción del carbonilo C13 y la esterificación con cadenas de isoserina producen los compuestos de la invención, como se define a continuación.

La 13-cetobacatina III 7-protegida es un compuesto muy interesante como intermedio clave para 12,13-isotaxanos (Wicnienski y col., US 5.821.363), para nuevos taxanos modificados en la posición 13 (Menichincheri y col., WO 9614308) y en el anillo C y D (Dubois y col., Tetrahedr. Lett. 2000, 41, 3331-3334; Uoto y col., Chem. Pharm. Bull. 1997, 45 (12), 2093-2095). La 13-cetobacatina III 7-protegida es un intermedio importante en los estudios sobre la síntesis total de taxol y análogos (Nicolaou y col., J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 624-633; Nicolaou y col. 1995, 117, 2409-2420; Nicolaou y col., US 5.504.222). También se ha informado sobre algunas modificaciones de 13-cetobacatina III 7-protegida, tales como formación de hidrazonas y oximas (Menichincheri y col., WO 9614308; Menichincheri y col., Med. Chem. Res. (1996), 6(4), 264-292), tratamiento directo con agentes oxidantes (Bombardelli y col., WO 0212215; Harriman y col., Tetrahedr. Lett. 1995, 36(49), 8909-8912; o con agentes reductores (Marder y col., Tetrahedr. 1995, 51(7), 1985-1994). No se han descrito reacciones de 13,14-enolización, mientras que sí se han descrito reacciones de redistribución en bases (Pinciroli y col., Tetrahedr. Lett. 1996, 37(52), 9365-9368; Yu y Liu, Tetrahedr. Lett. 1997, 38(23), 4133-4136).

De acuerdo con un aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento para la 13,14-enolización de 13-cetobacatina III para dar intermedios suficientemente estables para la elaboración adicional.

## Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la invención tienen la siguiente fórmula general III



en la que

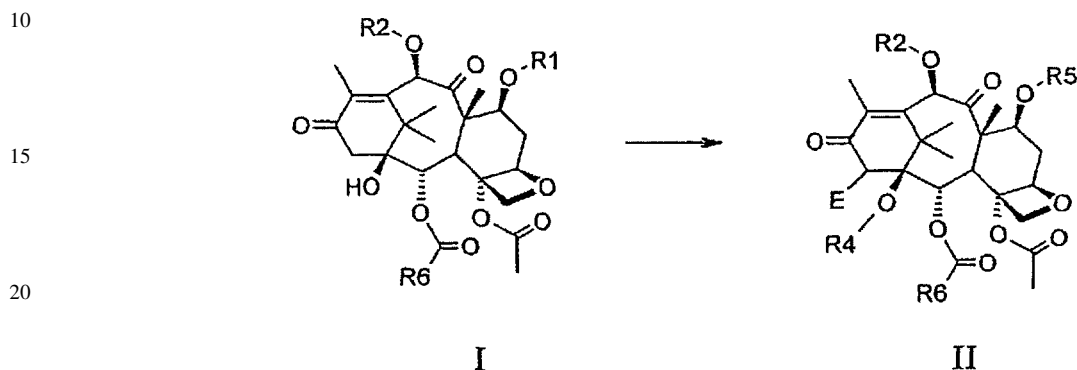
- X es -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-R<sub>3</sub>, =CH-R<sub>8</sub> o -O-R<sub>3</sub> cuando R<sub>6</sub> es distinto de fenilo,
- R<sub>2</sub> es hidrógeno o acilo;
- R<sub>3</sub> es alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o, tomado junto con R<sub>4</sub>, forma un grupo carbonilo, tiocarbonilo, SO o SO<sub>2</sub>;
- R<sub>4</sub> es hidrógeno o, tomado junto con R<sub>3</sub> o R<sub>8</sub>, forma los grupos especificados en las definiciones respectivas de R<sub>3</sub> y R<sub>8</sub>;
- R<sub>5</sub> es hidrógeno o un grupo protector de alcohol;

R<sub>6</sub> es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, con la condición de que sea distinto de fenilo cuando X es -O-R<sub>3</sub>;

R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o, tomado junto con R<sub>4</sub>, forma un grupo carbonilo;

5 R<sub>9</sub> es un grupo acilo o hidroxiaminoacilo.

Los compuestos de fórmula III pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula II, que pueden obtenerse a su vez por conversión de derivados de 13-cetobacatina III de fórmula I:



25 En las fórmulas I y II,

R<sub>1</sub> es un grupo protector de alcohol;

R<sub>2</sub> es un grupo acilo o un grupo protector de alcohol;

30 E es -OH, -O-R<sub>3</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-R<sub>3</sub>, -NH-NH<sub>2</sub>, -NH-N=N-Ts, -NH-N=N-Boc, -N(CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>)NHCO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, =CH-R<sub>8</sub>;

Ts es *p*-toluenosulfonilo;

35 R<sub>3</sub> es alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o, tomado junto con R<sub>4</sub>, forma un grupo carbonilo, tiocarbonilo, SO o SO<sub>2</sub>;

R<sub>4</sub> es hidrógeno o, tomado junto con R<sub>3</sub> o R<sub>8</sub>, forma los grupos especificados en las definiciones respectivas de R<sub>3</sub> y R<sub>8</sub>;

40 R<sub>5</sub> es hidrógeno o un grupo protector de alcohol;

R<sub>6</sub> es arilo, arilo sustituido, heteroarilo;

45 R<sub>7</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo o arilalquilo,

R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o, tomado junto con R<sub>4</sub>, forma un grupo carbonilo.

50 Los compuestos de fórmula III son útiles para el tratamiento de neoplasias de origen diverso, en particular de tumores de órganos tales como ovario, mama, pulmón, colon, cerebro, así como para el tratamiento de leucemias y melanoma.

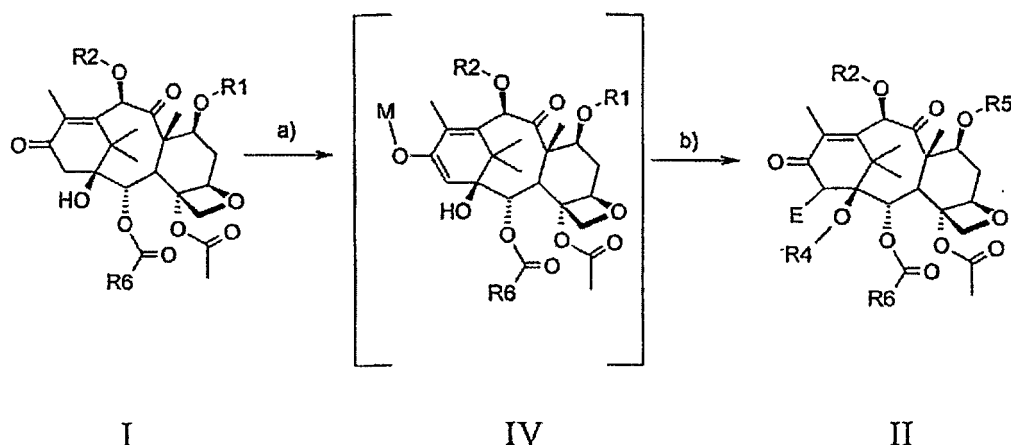
55 En los compuestos de fórmulas I, II y III, un grupo acilo es preferiblemente un grupo acilo alifático C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, o un grupo benzoílo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógenos; arilo es preferiblemente fenilo; arilo sustituido es preferiblemente fenilo sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógenos; heteroarilo es preferiblemente 2-,3- o 4-piridilo, 2- o 3- furilo, 2- o 3-tenoílo; arilalquilo es preferiblemente bencilo; un grupo hidroxiaminoacilo es preferiblemente un resto β-isobutylisoserina o fenilisoserina sustituido en el grupo amino con grupos benzoílo o alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

60 De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula II en la que E es -OH, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NH-N=N-Ts, -NH-N=N-Boc, -N(CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>)NHCO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, =CH-R<sub>8</sub>, pueden obtenerse a partir de derivados protegidos de 13-cetobacatina III adecuados de fórmula I a través de un procedimiento que se muestra en el siguiente esquema e implica:

65 a) tratamiento con bases para formar un enolato de fórmula IV, en la que M es un metal alcalino;

b) tratamiento del enolato IV con un electrófilo adecuado que puede convertirse en un grupo E para dar un compuesto de fórmula II.

## Esquema



La formación del enolato en la etapa a) puede obtenerse fácilmente por tratamiento de 13-cetobacatina III protegida con una base tal como *t*-butoxido potásico, *bis*(trimetilsilil)amida potásica, diisopropilamina de litio en disolventes inertes tales como tetrahidrofurano o éter dietílico, también en mezcla con hexametilfosforamida (HMPA) o 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2[1*H*]-pirimidinona (DMPU). La reacción se realiza adecuadamente en un intervalo de temperaturas de -40 a -78°C.

Son grupos protectores particularmente preferidos silil éteres, acetales, éteres, carbonatos y carbamatos.

La 13-cetobacatina III de partida (fórmula I) puede obtenerse fácilmente a partir de la bacatina protegida apropiada por reacción con oxidantes convencionales, como se describe en la bibliografía.

La 13-cetobacatina III 7-protegida que tiene diferentes grupos benzoato en la posición 2 puede prepararse de acuerdo con el procedimiento de Ojima y col. (J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 5343-5353).

En los ejemplos informados, R<sub>1</sub> es habitualmente *tert*-butoxicarbonilo (*Boc*), trietilsililo (TES) o 2-metoxipropano (MOP), y R<sub>2</sub> es habitualmente acetilo, pero pueden usarse convenientemente otros grupos equivalentes para preparar compuestos similares.

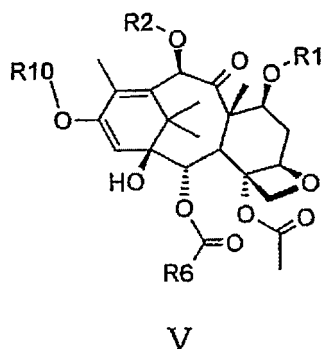
De acuerdo con el esquema anterior, en la etapa b) el enolato IV se trata *in situ* con electrófilos tales como oxaziridinas (por ejemplo, *N*-bencenosulfonil fenil oxaziridina, *N*-bencenosulfonil *m*-nitrofenil oxaziridina y canforsulfoniloxaziridina), diazadicarboxilatos (por ejemplo, diazadicarboxilato de di-*tert*-butilo y diazadicarboxilato de dibencilo), *p*-toluenosulfonilazida, *t*-butoxicarbonilazida, aldehídos (por ejemplo, acetaldehído, glioxilato de etilo) para dar la 13-cetobacatina III de fórmula II en la que E es -OH, -NH-N=N-Ts, -NH-N=N-*Boc*, -N(CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>)NHCO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, =CH-R<sub>8</sub>.

Cuando se usa *p*-toluenosulfonilazida como electrófilo, se obtiene el producto en el que E es NH-N=N-Ts (o el tautómero N=N-NHTs), además de productos de descomposición en los que E es N<sub>3</sub> o N<sub>2</sub>. Las condiciones de interrupción de la reacción pueden modularse para dirigir la reacción principalmente sólo a uno de los productos. Por lo tanto, el derivado de tosílazido puede recuperarse del producto en bruto por extracción con disolventes apróticos polares tales como diclorometano o acetato de etilo. El derivado de diazo se obtiene después de agitar la reacción en bruto en disolventes apróticos polares durante periodos de tiempo razonablemente prolongados, opcionalmente con calentamiento. El derivado de azido se obtiene por tratamiento de la reacción en bruto con agentes próticos, tales como mezclas de ácido acético en THF con DMPU o HMPA, inmediatamente después de la adición del donador de azida.

Cuando se usa glioxilato de etilo como electrófilo, se produce la condensación crotónica con cierre concomitante del grupo carboxilo en el grupo hidroxilo C1, para dar una  $\gamma$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada.

En todos los casos, la diastereoselección de la reacción es tal que el grupo E se introduce principalmente en la configuración 14 $\beta$ .

Como alternativa, el enolato IV puede tratarse con agentes de sililación (por ejemplo, cloruro de tri-*i*-propilsililo), de acilación (por ejemplo, pirocarbonato de di-*tert*-butilo), de alquilación (por ejemplo, sulfato de dimetilo o yoduro de metilo) o de fosforilación, obteniendo de esta manera derivados de enol de fórmula V



en la que

$R_{10}$  es acilo, alquilo, trialquilsililo o fosfato, y

$R_1$ ,  $R_2$  y  $R_6$  son como se han definido anteriormente.

Los compuestos V también pueden obtenerse fácilmente por enolización de la cetona de fórmula II con bases particularmente débiles, tales como trietilamina o piridina en disolventes apróticos, tales como cloruro de metileno, tolueno o mezclas de los mismos.

Los compuestos V pueden producir compuestos de fórmula II por tratamiento con electrófilos en condiciones adecuadas.

Los grupos introducidos en la posición 14 con el procedimiento descrito anteriormente pueden transformarse adicionalmente para obtener otros derivados de 13-cetobacatina III funcionalizados en la posición 14.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula II en la que E es  $-N(CO_2R_7)NHCO_2R_7$  pueden convertirse en los derivados de hidrazino correspondientes (en los que E es  $-NH-NH_2$ ) por descarboxilación de acuerdo con procedimientos convencionales.

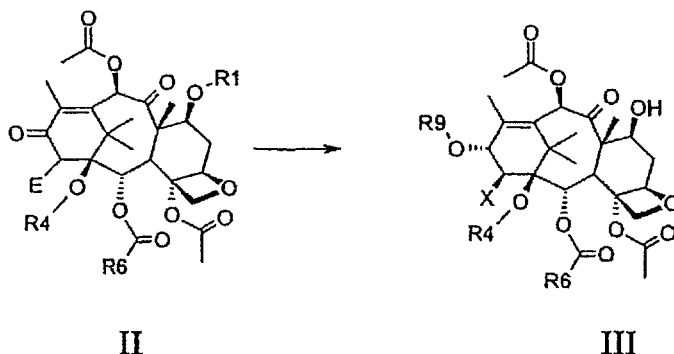
Los compuestos de fórmula II en la que E es  $-N_3$  se reducen fácilmente para dar la amina ( $E = NH_2$ ) por medio de sistemas reductores tales como trifenilfosfina en un medio acuoso o  $H_2$ -Pd/C en un disolvente adecuado.

Los compuestos de fórmula II en la que E es  $-OH$  o  $-NH_2$  pueden tratarse con agentes de carbonación (por ejemplo, carbonildiimidazol, fosgeno o trifosgeno), tiocarbonación (por ejemplo, tiocarbonildiimidazol, tiofosgeno) o sulfonación (por ejemplo, cloruro de sulforilo o cloruro de tionilo), para obtener compuestos de fórmula II en la que E es  $-OR_3$  o  $-NHR_3$ . La reacción puede realizarse convenientemente en disolventes clorados en presencia de una base (por ejemplo, piridina o trietilamina) en un intervalo de temperaturas de  $-40^\circ C$  a  $70^\circ C$ .

Como alternativa, los compuestos de fórmula II en la que E es  $-OH$  o  $-NH_2$  pueden alquilarse con agentes tales como haluros de alquilo o haluros de bencilo en presencia de bases débiles.

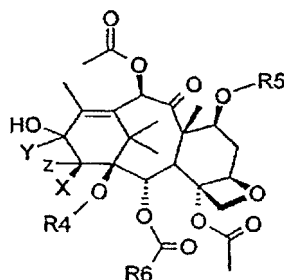
Los compuestos de fórmula II son intermedios clave para la síntesis de compuestos de fórmula III de la invención.

En particular, los compuestos III pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula II en la que E es  $-O-R_3$ ,  $-N_3$ ,  $-NH-R_3$ ,  $=CH-R_8$ , y  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  son como se han definido anteriormente;



a través de un procedimiento que comprende:

a) reducción del carbonilo C-13 para dar compuestos de fórmula VII



VII

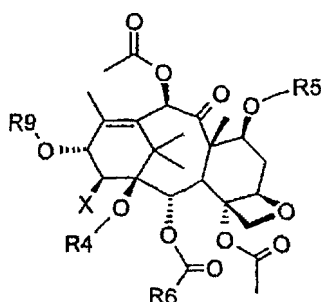
en la que

X es -O-R<sub>3</sub>, -N<sub>3</sub>, -NH-R<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-R<sub>8</sub>;

Y y Z son hidrógeno o, cuando X es -CH<sub>2</sub>-R<sub>8</sub>, se toman juntos para formar un doble enlace;

y los otros grupos son como se han definido anteriormente;

b) esterificación en la posición 13 con derivados de ácidos de fórmula IX para dar compuestos de fórmula VIII



VIII

en la que

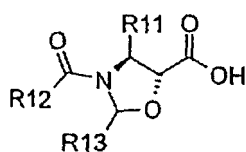
R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>9</sub> son como se han definido anteriormente;

X es -O-R<sub>3</sub>, -N<sub>3</sub>, -NH-R<sub>3</sub>, =CH-R<sub>8</sub>;

c) escisión opcional de los grupos protectores.

La reducción de la cetona C13 de la etapa a) se realiza con hidruros adecuados tales como borohidruro sódico, borohidruro de litio, borohidruro de tetrabutilamonio, borohidruro de tetraetilamonio, triacetoxiborohidruro sódico. La reacción puede realizarse en una cantidad estequiométrica de un agente reductor, aunque habitualmente se prefiere un exceso. Dependiendo del agente reductor usado, la reacción se realiza en alcoholes, éteres, mezclas de alcoholes y éteres o disolventes inertes, a temperaturas que varían de -50 a 0°C.

La esterificación de C13 de la etapa b) se realiza habitualmente por acción de ácidos carboxílicos, o las sales correspondientes, de fórmula IX



IX

en la que

$R_{11}$  y  $R_{13}$ , que pueden ser iguales o diferentes, son alquilo  $C_1$ - $C_6$ , arilo o heteroarilo;

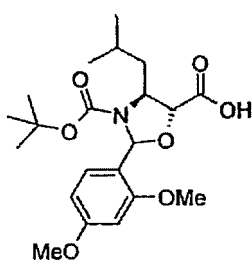
5  $R_{12}$  es alquilo  $C_1$ - $C_6$ , arilo, heteroarilo o alcoxi  $C_1$ - $C_4$ ;

en presencia de agentes de condensación, tales como carbodiimidas (por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida o etil dimetilaminopropil carbodiimida). También pueden usarse satisfactoriamente otros procedimientos conocidos para la esterificación en la posición 13 de la bacatina III 7-protégida.

10

Los grupos protectores de la etapa c) se retiran en las condiciones descritas en la bibliografía para los grupos protectores de interés.

15 El ácido carboxílico más preferido es el derivado de *N*-Boc-isobutylisoserina de fórmula X

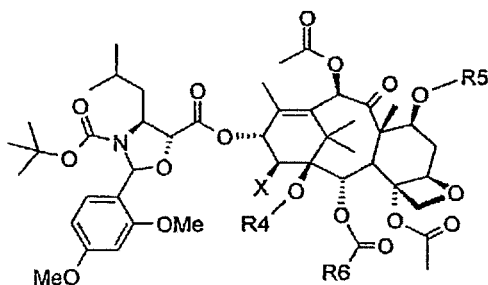


X

30

En este caso, el acoplamiento con compuestos de fórmula VII en las condiciones ilustradas en los ejemplos produce compuestos de fórmula XI

35

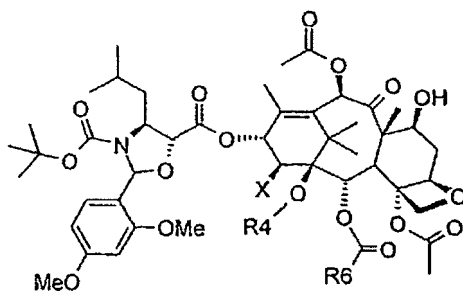


XI

50

que por desprotección selectiva en la posición 7 produce compuestos de fórmula XII

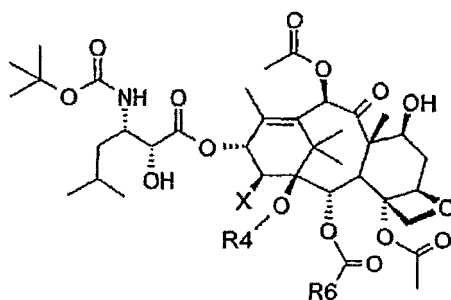
55



XII

65

que se someten a apertura del anillo de oxazolidina, produciendo compuestos de fórmula XIII



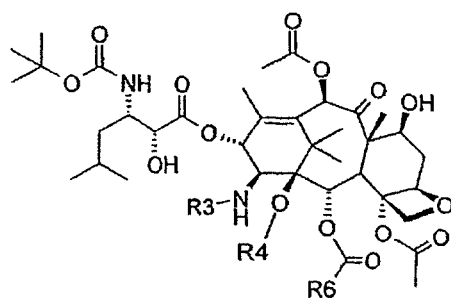
XIII

en la que

X, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>6</sub> son como se han definido anteriormente.

En caso de que la esterificación de C13 se realice con el ácido carboxílico de fórmula X, la desprotección de C7 se realiza preferiblemente antes de la apertura de la oxazolidina.

El derivado de fórmula XI en la que X es -N<sub>3</sub> es particularmente interesante porque es un intermedio útil para la preparación de compuestos de fórmula XIV



XIV

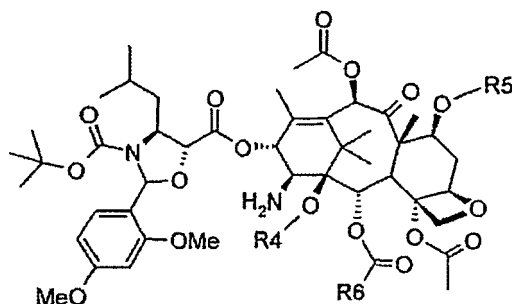
en la que

R<sub>3</sub> es hidrógeno, acilo, alquilo o, tomado junto con R<sub>4</sub>, forma un grupo C=O, C=S, SO o SO<sub>2</sub>;

R<sub>4</sub> es hidrógeno o, tomado junto con R<sub>3</sub>, forma un grupo C=O, C=S, SO o SO<sub>2</sub>;

de acuerdo con un procedimiento de preparación alternativo al descrito anteriormente, que comprende:

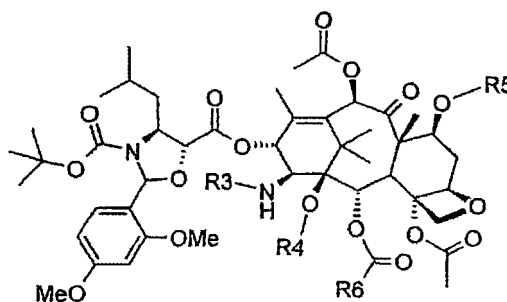
a) reducción del grupo 14-azido para dar compuestos de fórmula XV



XV



b) tratamiento opcional con un agente de acilación o alquilación para dar compuestos de fórmula XVI



XVI

c) escisión del grupo protector de C7 y apertura de la oxazolidina para dar compuestos de fórmula XIV.

En las fórmulas XIV, XV y XVI, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Para los usos terapéuticos previstos, los compuestos de fórmula III se administrarán en forma de formulaciones farmacéuticas adecuadas, principalmente a través de la ruta parenteral y a dosificaciones en principio similares a las ya usadas durante algún tiempo en la práctica clínica con derivados de taxano disponibles en el mercado (Paclitaxel y Docetaxel, por ejemplo).

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con más detalle.

#### Ejemplo 1

##### 7-Boc-13-cetobacatina III

A una solución de 13-cetobacatina III (1,10 g, 1,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) a 20°C se le añade tetracloruro de carbono (14 ml). Se produce la precipitación parcial del derivado de bacatina. Posteriormente, se añaden 1-metilimidazol (23 µl, 0,28 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,03 g, 4,7 mmol), con agitación y en atmósfera de argón. Después de 8 horas, se añade más cantidad de 1-metilimidazol (16,0 µl, 0,20 mmol). La solución se deja a 25°C durante 24 horas y después el disolvente se retira por evaporación a presión reducida. El residuo oleoso se disuelve en una mezcla 1:1 de acetona/agua (10 ml) y se deja a 20°C durante aproximadamente 16 horas. El precipitado se filtra, se lava con *n*-pentano y se seca para dar 1,12 g de del producto del título. La cromatografía de las aguas madre produce 0,12 g más de producto (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/EtOAc, 1,5:1,0). Se obtienen de esta manera 1,24 g de producto (1,81 mmol, 95%). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -35,6° (c 1,05, CHCl<sub>3</sub>); IR (CDCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3483, 1731, 1676, 1371, 1274; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,20 (s, 3H, Me), 1,22 (s, 3H, Me), 1,47 (s, 9H, 3Me), 1,76 (s, 3H, Me), 1,91 (m, 1H, Hβ-6, J<sub>1</sub> = 10,4 Hz, J<sub>2</sub> = 14,8 Hz, J<sub>3</sub> = 2,0 Hz), 1,92 (a, 1H, OH), 2,17 (s, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,20 (s, 3H, Me), 2,64 (m, 1H, Hα-6, J<sub>1</sub> = 7,2 Hz, J<sub>2</sub> = 14,8 Hz, J<sub>3</sub> = 9,5 Hz), 2,66 (d, 1H, H-14, J = 19,6 Hz), 2,94 (d, 1H, H-14, J = 19,6 Hz), 4,02 (d, 1H, H-3, J = 6,8 Hz), 4,09 (d, 1H, H-20, J = 9,0 Hz), 4,32 (d, 1H, H-20, J = 9,0 Hz), 4,94 (d, 1H, H-5, J<sub>1</sub> = 9,5 Hz, J<sub>2</sub> = 2,0 Hz), 5,39 (m, 1H, H-7, J<sub>1</sub> = 10,4 Hz, J<sub>2</sub> = 7,2 Hz), 5,67 (d, 1H, H-2, J = 6,8 Hz), 6,57 (s, 1H, H-10), 7,44-7,50 (m, 2H, arom.), 7,61-7,64 (m, 1H, arom.), 8,30 (d, 2H, arom.); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): β = 10,7, 14,0, 18,4, 21,0, 21,9, 27,9, 33,1, 33,6, 42,7, 46,7, 57,3, 72,8, 74,7, 76,3, 76,5, 77,4, 78,7, 80,5, 83,4, 84,0, 128,9, 129,0, 130,3, 134,3, 141,0, 152,4, 152,5, 167,0, 168,3, 170,3, 198,4, 200,5. Anál. calc. C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>O<sub>13</sub>: C. 63,15; H. 6,48. Encontrado: C. 63,39; H. 6,60.

#### Ejemplo 2

##### 7-TES-13-cetobacatina III

Se disuelven 13-cetobacatina III (5 g, 8,5 mmol), cloruro de trietilsililo (3,6 ml, 21,4 mmol, 2,5 equiv.) y *N*-metilimidazol (2,73 ml, 34,3 mmol, 4 equiv.) en cloruro de metileno anhidro (25 ml). La solución se deja en agitación durante 1,5 h a temperatura ambiente y después se inactiva vertiéndola cuidadosamente en una solución 2 M de NaHSO<sub>4</sub> (25 ml). La fase acuosa se extrae repetidamente con DCM (2 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 20 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se retira por evaporación, dando 4,7 g del producto del título que se usa directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. P.f.: 212°C. TLC: 1:1 de cHex-EtOAc, R<sub>f</sub> = 0,57, <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,58-0,66 (m, 6H, Si-CH<sub>2</sub>), 0,90-0,98 (t, J = 8,4, 9H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,21 (s, 3H, 17-Me), 1,27 (s, 3H, 16-Me), 1,69 (s, 3H, 19-Me), 1,83-1,96 (m, 1H, 6-H), 2,20 (s, 3H, 18-Me), 2,21 (s, 3H, 10-OAc), 2,25 (s, 3H, 4-OAc), 2,48-2,65 (m, 1H, 6-H), 2,81 (ABc, 2H, 14-H), 3,93 (d, J = 6,6,

## ES 2 307 965 T3

1H, 3-H), 4,25 (ABc, 2H, 20-H), 4,51 (dd,  $J = 10,6, 7,0$ , 1H, 7-H), 4,94 (d,  $J = 7,7$ , 1H, 5-H), 5,72 (d,  $J = 7,0$ , 1H, 2-H), 6,61 (s, 1H, 10-H), 7,52 (t,  $J = 6,2$ , 2H, Bz), 7,64 (t,  $J = 6,2$ , 1H, Bz), 8,10 (dd,  $J = 7,4, 1,1$ , 2H, Bz).

### 5 Ejemplo 3

#### 14β-azido-7-Boc-13-cetobacatina III

A una solución de 7-Boc-13-cetobacatina III (0,149 g, 0,22 mmol) en THF (1,8 ml) y DMPU (0,8 ml) se le añade durante 2 minutos una suspensión de *tert*-butoxido potásico (0,064 g, 0,568 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) a -75°C, en atmósfera de nitrógeno y con agitación fuerte. Después de 15 min, se añaden 0,063 g (0,33 mmol) de tosilazida disuelta en 0,7 ml de THF durante dos minutos a -75°C. Después de dos horas, la temperatura ha aumentado hasta -50°C y la reacción se interrumpe mediante la adición de 0,057 ml (1,00 mmol) de ácido acético glacial. La temperatura aumenta lentamente hasta 20°C y después 19 horas la mezcla de reacción se diluye con 15 ml de Et<sub>2</sub>O y se extrae con 10 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase orgánicas se lavan tres veces con agua, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/EtOAc, 1,7:1,0) produce 0,080 g (0,10 mmol, 50%) del producto del título. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2976, 2935, 2122, 1731, 1272; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,01 (s, 3H, Me), 1,22 (s, 3H, Me), 1,47 (s, 9H, 3Me), 1,81 (s, 3H, Me), 1,96 (m, 1H, Hβ-6,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 10,8$  Hz,  $J_3 = 14,0$  Hz), 2,19 (s, 3H, Me), 2,20 (s, 3H, Me), 2,24 (s, 3H, Me), 2,62 (m, 1H, Hα-6,  $J_1 = 7,2$  Hz,  $J_2 = 9,6$  Hz,  $J_3 = 14,0$  Hz), 3,11 (s, 1H, OH), 3,98 (d, 1H, H-3, 6,8 Hz), 4,24 (d, 1H, H-20,  $J = 8,4$  Hz), 4,26 (s, 1H, H-14), 4,33 (d, 1H, H-20,  $J = 8,4$  Hz), 4,93 (d, 1H, H-5,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 9,6$  Hz), 5,37 (m, 1H, H-7,  $J_1 = 10,8$  Hz,  $J_2 = 7,2$  Hz), 5,81 (d, 1H, H-2,  $J = 6,8$  Hz), 6,56 (s, 1H, H-10), 7,48-7,52 (m, 2H, arom.), 7,60-7,66 (m, 1H, arom.), 8,02-8,05 (d, 2H, arom.); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 10,8, 14,4, 19,2, 20,9, 21,9, 27,9, 33,5, 33,7, 43,3, 45,8, 54,0, 57,2, 65,4, 72,5, 74,4, 75,5, 75,8, 76,1, 81,0, 83,5, 83,7, 129,1, 129,2, 130,0, 134,1, 138,8, 152,5, 153,8, 165,4, 168,2, 170,0, 196,6, 199,8, Anal. calc. C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub>: C, 59,58; H, 5,97. Encontrado: C, 59,81; H, 5,85, EM m/z 725,1 (M<sup>+</sup> calc. C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub> 725,7), 687,1, 670,0.

### Ejemplo 4

#### 14-diazo-7-Boc-13-cetobacatina III y 14-β-(1-*p*-toluenosulfonil)triazenil-7-Boc-13-cetobacatina III

A una solución de 7-Boc-13-cetobacatina III (0,03 g, 0,04 mmol) en THF (0,7 ml) y HMPA (0,2 ml) se le añade durante 2 minutos una suspensión de *tert*-butoxido potásico (0,013 g, 0,04 mmol) en THF anhidro (0,7 ml) a -75°C, en atmósfera de nitrógeno y con agitación fuerte. Después de 15 min, se añaden 0,013 g (0,07 mmol) de tosilazida disuelta en 0,2 ml de THF durante dos minutos a -75°C. Después de dos horas y después de que la temperatura haya aumentado hasta -50°C, la reacción se interrumpe mediante la adición de 5,0 ml de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La temperatura se aumenta lentamente hasta 20°C y la mezcla de reacción se diluye con 3,0 ml de Et<sub>2</sub>O y se extrae con 6,0 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase orgánicas se lavan tres veces con agua, se seca, se filtra y se evapora a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/EtOAc, 1,7:1,0) produce 0,080 g (0,10 mmol, 45%) de 7-Boc-14-diazo-13-cetobacatina III y 14β-(1-*p*-toluenosulfonil)triazenil-7-Boc-13-cetobacatina III (0,025 g, 0,028 mmol, 13%) en forma de una mezcla 3:1 de tautómeros.

14-diazo-7-Boc-13-cetobacatina III: IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500-3100, 2982, 2935, 2095, 1734, 1656, 1633, 1272; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,23 (s, 3H, Me), 1,31 (s, 3H, Me), 1,48 (s, 9H, 3Me), 1,77 (s, 3H, Me), 1,92 (m, 1H, Hβ-6,  $J_1 = 1,5$  Hz,  $J_2 = 10,8$  Hz,  $J_3 = 14,0$  Hz), 2,18 (s, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,22 (s, 3H, Me), 2,63 (m, 1H, Hα-6,  $J_1 = 6,8$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz,  $J_3 = 14,0$  Hz), 4,04 (d, 1H, H-3, 6,4 Hz), 4,08 (d, 1H, H-20,  $J = 8,4$  Hz), 4,36 (d, 1H, H-20,  $J = 8,4$  Hz), 4,95 (d, 1H, H-5,  $J_1 = 1,5$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz), 5,41 (m, 1H, H-7,  $J_1 = 10,8$  Hz,  $J_2 = 6,8$  Hz), 5,85 (d, 1H, H-2,  $J = 7,2$  Hz), 6,50 (s, 1H, H-10), 7,48-7,54 (m, 2H, arom.), 7,62-7,68 (m, 1H, arom.), 8,40-8,80 (d, 2H, arom.); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 11,1, 14,4, 18,7, 21,0, 27,9, 32,9, 33,5, 43,0, 46,1, 56,6, 65,4, 73,7, 74,5, 76,2, 76,3, 79,5, 80,4, 83,5, 84,0, 128,3, 129,1, 130,4, 134,5, 141,1, 145,7, 152,5, 167,3, 168,3, 170,4, 184,1, 200,9. Anál. calc. C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>: C, 60,84; H, 5,96. Encontrado: C, 60,71; H, 5,95, EM m/z 710,2 (M<sup>+</sup> calc. para C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub> 710,7), 687,1, 670,0.

14-β-(1-*p*-toluenosulfonil)triazenil-7-Boc-13-cetobacatina III: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 21°C): δ = 1,26 (s, 3H, Me), 1,29 (s, 3H, Me), 1,43 (s, 9H, 3Me, secundario), 1,46 (a, 9H, 3Me, principal), 1,54 (s, 3H, Me), 1,67 (s, 3H, Me), 1,85 (m, 1H, Hβ-6,  $J_1 = 1,5$  Hz,  $J_2 = 10,0$  Hz,  $J_3 = 14,0$  Hz), 2,05-2,18 (a, 9H, 3Me), 2,86 (m, 1H, Hα-6,  $J_1 = 7,0$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz,  $J_3 = 14,0$  Hz), 3,98 (d, 1H, H-3,  $J = 11,0$  Hz, secundario), 4,10 (d, 1H, H-3,  $J = 10,8$  Hz, principal), 4,39 (d, 1H, H-20,  $J = 8,4$  Hz), 4,61 (d, 1H, H-20,  $J = 8,4$  Hz), 4,87 (s, 1H), 4,95 (d, 1H, H-5,  $J_1 = 1,5$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz), 5,34 (s, 1H), 5,51 (m, 1H, H-7,  $J_1 = 10,8$  Hz,  $J_2 = 7,0$  Hz), 5,78-5,88 (m, 1H, H-2, principal,  $J = 10,8$  Hz y 1H, H-2, secundario), 6,42-6,46 (a, 1H, H-10, principal), 6,46-6,50 (a, 1H, H-10, secundario), 7,28-7,32 (m, 2H, arom.), 7,48-7,54 (m, 2H, arom.), 7,62-7,68 (m, 1H, arom.), 7,79-7,82 (m, 2H, arom.), 8,26-8,30 (d, 2H, arom.).

## Ejemplo 5

*14β-amino-7-Boc-13-cetobacatina III*

- 5 A una solución de 0,04 g (0,05 mmol) de 14β-azido-7-Boc-13-cetobacatina III en 1,5 ml de 7:3 de acetonitrilo-agua se le añaden 0,013 g (0,05 mmol) de trifenilfosfina. Después de dos horas, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/EtOAc, 1,4:1,0) produce 0,024 g (0,03 mmol, 71%) del producto del título. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500-3100, 3053, 2960, 1726, 1478, 1434, 1090; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,89 (s, 3H, Me), 1,25 (s, 3H, Me), 1,48 (s, 9H, 3Me), 1,84 (s, 3H, Me), 1,98 (m, 1H, Hβ-6, *J*<sub>1</sub> = 2,1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,8 Hz, *J*<sub>3</sub> = 14,4 Hz), 2,14 (s, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,22 (s, 3H, Me), 2,61 (m, 1H, Hβ-6, *J*<sub>1</sub> = 7,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,6 Hz, *J*<sub>3</sub> = 14,4 Hz), 3,58 (s, 1 H, C14-H), 4,01 (d, 1H, H-3, 6,4 Hz), 4,26 (d, 1H, H-20, *J* = 8,4 Hz), 4,33 (d, 1H, H-20, *J* = 8,4 Hz), 4,94 (d, 1H, H-5, *J*<sub>1</sub> = 2,1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,6 Hz), 5,40 (m, 1H, H-7, *J*<sub>1</sub> = 10,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,2 Hz), 5,86 (d, 1H, H-2, *J* = 6,8 Hz), 6,55 (s, 1H, H-10), 7,44-7,50 (m, 2H, arom.), 7,58-7,63 (m, 1H, arom.), 7,8-8,15 (d, 2H, arom.); Anal. calc. C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>13</sub>: C. 61,79; H. 6,48. Encontrado: C, 61,89; H, 6,42.

## Ejemplo 6

*14β-azido-7-TES-13-cetobacatina III*

- 20 A una solución de 1,40 g (2,0 mmol) de 7-TES-13-cetobacatina III en 7,5 ml de THF y 3,7 ml de DMPU, en atmósfera de nitrógeno, se le añaden 5,2 ml de una solución 1,0 M de *tert*-butoxido potásico en THF a -78°C durante dos minutos y con agitación fuerte. Después de 10 min, se añaden muy lentamente 0,70 g (3,6 mmol) de tosilazida disuelta en 5,8 ml de THF a la misma temperatura. La reacción se interrumpe después de 1 hora y 30 minutos mediante la adición de 0,5 ml (9,2 mmol) de ácido acético. La temperatura alcanza espontáneamente la temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluye con 50 ml de Et<sub>2</sub>O y se extrae con 50 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Las fases orgánicas resultantes se lavan tres veces con H<sub>2</sub>O, se secan, se filtran y se concentran a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/EtOAc/Et<sub>2</sub>O, 1,8:0,7:0,4) produce 1,12 g (1,5 mmol, 76%) del producto del título. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3600-3100, 2956, 2878, 2117, 1730, 1370, 1238; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 0,59 (m, 6H, 3 CH<sub>2</sub>), 0,93 (m, 9H, 3Me), 1,00 (s, 3H, Me), 1,27 (s, 3H, Me), 1,72 (s, 3H, Me), 1,91 (m, 1H, Hβ-6, *J*<sub>1</sub> = 2,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,7 Hz, *J*<sub>3</sub> = 14,2 Hz), 2,19 (s, 3H, Me), 2,22 (s, 3H, Me), 2,25 (s, 3H, Me), 2,54 (m, 1H, Hα-6, *J*<sub>1</sub> = 6,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,7 Hz, *J*<sub>3</sub> = 14,2 Hz), 3,09 (s, 1 H, OH), 3,86 (d, 1H, H-3, *J* = 6,7 Hz), 4,24 (d, 1H, H-20, *J* = 8,6 Hz), 4,25 (s, 1H, CHN<sub>3</sub>), 4,33 (d, 1H, H-20, *J* = 8,6 Hz), 4,46 (m, 1H, H-7, *J*<sub>1</sub> = 10,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,7 Hz), 4,92 (d, 1H, H-5, *J*<sub>1</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,5 Hz), 5,82 (d, 1H, H-2, *J* = 6,9 Hz), 6,53 (s, 1H, H-10), 7,47-7,53 (m, 2H, arom.), 7,60-7,65 (m, 1H, arom.), 8,02-8,04 (d, 2H, arom.); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 5,6, 7,2, 10,1, 14,4, 19,4, 21,2, 22,1, 34,0, 37,4, 43,4, 45,7, 59,6, 65,5, 72,5, 72,8, 75,5, 75,6, 76,3, 81,3, 84,0, 129,0, 129,2, 129,9, 134,0, 138,2, 155,4, 165,3, 169,0, 169,9, 196,5, 199,5. Anál. calc. C<sub>37</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>Si: C, 60,06; H, 6,68. Encontrado: C, 59,87; H, 6,79, EM (m/z) 740,0 (M<sup>+</sup> calc. C<sub>37</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>Si 739,9), 700,2, 621,0, 242,3.

## Ejemplo 7

*14-diazo-7-TES-13-cetobacatina III y 14β-(1-p-toluenosulfonil)triazenil-7-TES-13-cetobacatina III*

- 45 A una solución de 0,22 g (0,32 mmol) de 7-TES-13-cetobacatina III en 3,5 ml de THF y 0,6 ml de DMPU se le añaden lentamente, con agitación, 0,8 ml de una solución 1,0 M de *tert*-butoxido potásico en THF a -78°C. Después de 15 min, se añaden 0,11 g (0,58 mmol) de tosilazida disuelta en 0,9 ml de THF con una jeringa a -70°C. La temperatura se lleva a -50°C en 20 minutos. La reacción se interrumpe después de 1 hora mediante la adición de 4 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La temperatura se lleva a 20°C y la mezcla de reacción se diluye con 3 ml de Et<sub>2</sub>O y se extrae con 2 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase orgánicas se lavan tres veces con H<sub>2</sub>O, se secan, se filtran y se concentran a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/EtOAc, 2,1:1,0) produce 0,092 g (0,13 mmol, 40%) de 7-TES-13-ceto-14-diazo-bacatina III y 0,062 g (0,07 mmol, 23%) de 7-TES-13-ceto-14β-(1-p-toluenosulfonil) triazenil-bacatina III en forma de una mezcla tautomérica.

- 55 *14-diazo-7-TES-13-cetobacatina III*: IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3600-3100, 2956, 2881, 2098, 1727, 1629, 1370, 1270; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 0,57 (m, 6H, 3 CH<sub>2</sub>), 0,91 (m, 9H, 3Me), 1,26 (s, 3H, Me), 1,28 (s, 3H, Me), 1,65 (s, 3H, Me), 1,85 (m, 1H, Hβ-6, *J*<sub>1</sub> = 2,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,7 Hz, *J*<sub>3</sub> = 14,2 Hz), 2,16 (s, 3H, Me), 2,20 (s, 3H, Me), 2,21 (s, 3H, Me), 2,53 (m, 1H, Hα-6, *J*<sub>1</sub> = 6,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,7 Hz, *J*<sub>3</sub> = 14,2 Hz), 3,89 (d, 1H, H-3, *J* = 6,8 Hz), 4,07 (d, 1H, H-20, *J* = 8,2 Hz), 4,33 (d, 1H, H-20, *J* = 8,2 Hz), 4,47 (m, 1H, H-7, *J*<sub>1</sub> = 10,5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,7 Hz), 4,92 (d, 1H, H-5, *J*<sub>1</sub> = 2,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,7 Hz), 5,84 (d, 1H, H-2, *J* = 7,2 Hz), 6,50 (s, 1H, H-10), 7,42-7,50 (m, 2H, arom.), 7,59-7,62 (m, 1H, arom.), 8,10-8,20 (d, 2H, arom.); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 5,7, 7,2, 10,4, 14,4, 18,9, 21,2, 22,0, 33,1, 37,4, 43,0, 45,9, 59,1, 69,6, 72,3, 74,0, 76,0, 76,5, 79,5, 80,6, 84,2, 127,7, 128,3, 129,0, 130,2, 130,4, 134,3, 140,4, 146,4, 167,0, 168,9, 170,3, 183,9, 200,6. Anal. calc. C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>Si: C, 61,31; H, 6,67. Encontrado: C, 61,39; H, 6,75.

- 65 *14β-(1-p-toluenosulfonil)triazenil-7-TES-13-cetobacatina III*: IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3600-3100, 2957, 1728, 1625, 1615; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 60°C) resonancias pertinentes a: δ = 0,57-0,64 (m, 6H, 3 CH<sub>2</sub>), 0,90-0,96 (m, 9H, 3Me), 1,34 (s, 3H, Me), 1,44 (s, 3H, Me), 1,45 (s, 3H, Me), 1,89 (m, 1H, Hβ-6, *J*<sub>1</sub> = 3,3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,8 Hz, *J*<sub>3</sub> = 13,9 Hz), 2,06-2,10 (a, 3H, Me), 2,10-2,14 (a, 3H, Me), 2,16-2,18 (a, 3H, Me), 2,39-2,44 (a, 3H, Me), 2,58 (m, 1H, Hα-6, *J*<sub>1</sub>

= 6,3 Hz,  $J_2 = 9,5$  Hz,  $J_3 = 13,9$  Hz), 3,80-4,02 (a, 1H, H-3), 4,35 (d, 1H, H-20,  $J = 8,8$  Hz), 4,62 (d, 1H, H-20,  $J = 8,8$  Hz), 4,78 (m, 1H, H-7,  $J_1 = 10,8$  Hz,  $J_2 = 6,3$  Hz), 4,80 (s, 1H, H-14), 4,94 (d, 1H, H-5,  $J_1 = 3,3$  Hz,  $J_2 = 9,5$  Hz), 5,12-5,30 (a, 1H, NH), 5,80 (d, 1H, H-2,  $J = 10,8$  Hz), 6,66-6,70 (a, 1H, H-10), 7,24-7,30 (m, 2H, arom.), 7,46-7,50 (m, 2H, arom.), 7,58-7,60 (m, 1H, arom.), 7,78-7,82 (d, 2H, arom.), 8,24-8,28 (d, 2H, arom.);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) resonancias pertinentes del tautómero principal a: 5,8 (3  $\text{CH}_2$ , secundario), 6,1 (3  $\text{CH}_2$ , principal), 7,04 (3 Me, secundario), 7,1 (3 Me, principal), 9,1, 20,8, 21,7, 21,8, 25,4, 26,5, 37,5, 42,7, 71,5, 74,7, 74,8, 78,3, 79,2, 84,3, 126,6, 127,5, 128,5, 128,9, 129,3, 129,7, 130,0, 130,7 (2 CH), 133,7, 164,7, 168,5, 170,7, 202,2, 203,8.

## 10 Ejemplo 8

### 14 $\beta$ -azido-7-TES-bacatina III

A una solución de 0,46 g (0,63 mmol) de 14 $\beta$ -azido-7-TES-13-cetobacatina III en 0,7 ml de THF y 12 ml de etanol se le añaden pequeñas porciones 0,47 g (12,5 mmol) de borohidruro sódico a  $-40^\circ\text{C}$  y con agitación fuerte. La temperatura aumenta espontáneamente hasta  $-28^\circ\text{C}$ . Después de 4 días, la reacción se interrumpe mediante la adición de 2 ml de ácido acético y se extrae tres veces con 15 ml de acetato de etilo. La fase orgánicas se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía del producto en bruto ( $\text{SiO}_2$ , *n*-hexano/EtOAc, 2,1:1,0) produce 0,33 g (0,44 mmol, 70%) del producto del título. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3600-3300, 2956, 2881, 2112, 1728, 1371, 1233;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0,59$  (m, 6H, 3  $\text{CH}_2$ ), 0,93 (m, 9H, 3Me), 0,98 (s, 3H, Me), 1,24 (s, 3H, Me), 1,71 (s, 3H, Me), 1,90 (m, 1H, H $\beta$ -6,  $J_1 = 2,1$  Hz,  $J_2 = 10,7$  Hz,  $J_3 = 14,2$  Hz), 2,18 (s, 3H, Me), 2,20 (m, 3H, Me), 2,34 (s, 3H, Me), 2,53 (m, 1H, H $\alpha$ -6,  $J_1 = 6,6$  Hz,  $J_2 = 9,7$  Hz,  $J_3 = 14,2$  Hz), 2,82 (a, 1H, OH), 3,00 (s, 1 H, OH), 3,82 (d, 1H, H-3,  $J = 7,1$  Hz), 3,98 (d, 1H, CHN $_3$ ,  $J = 7,3$  Hz), 4,23 (d, 1H, H-20,  $J = 8,4$  Hz), 4,33 (d, 1H, H-20,  $J = 8,4$  Hz), 4,46 (m, 1H, H-7,  $J_1 = 10,4$  Hz,  $J_2 = 6,5$  Hz), 4,80 (m, 1H, C13-H), 4,97 (d, 1H, H-5,  $J_1 = 1,9$  Hz,  $J_2 = 9,5$  Hz), 5,82 (d, 1H, H-2,  $J = 7,1$  Hz), 6,41 (s, 1H, H-10), 7,44-7,50 (m, 2H, arom.), 7,58-7,62 (m, 1H, arom.), 8,07-8,1 (d, 2H, arom.);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 5,7, 7,2, 10,4, 15,2, 21,3, 22,1, 22,8, 26,6, 30,1, 37,5, 43,3, 46,8, 59,0, 68,8, 72,5, 74,6, 75,4, 75,7, 76,6, 76,9, 81,3, 84,3, 128,8, 129,4, 130,1, 133,8, 134,3, 140,9, 165,8, 169,4, 170,4, 201,4. Anál. calc.  $\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{Si}$ : C, 59,90; H, 6,93. Encontrado: C, 60,16; H, 6,89.

## 30 Ejemplo 9

### 13-[*N*-Boc-*N*,*O*-(2,4-dimetoxibencilideno)- $\beta$ -isobutylisoserinoil]-14 $\beta$ -azido-7-TES-bacatina III

A una solución de 0,074 g (0,18 mmol) de ácido *N*-Boc-*N*,*O*-(2,4-dimetoxibencilideno)- $\beta$ -isobutylisoserina en 5 ml de tolueno, enfriada a  $0^\circ\text{C}$ , se le añade en atmósfera de nitrógeno y con agitación 0,08 g (0,11 mmol) de 7-TES-14 $\beta$ -azido-bacatina III, 0,04 g (0,18 mmol) de diciclohexilcarbodiimida (DCC), 0,01 g (0,12 mmol) de dimetilaminopiridina (DMAP) y 0,003 g (0,02 mmol) de ácido *p*-toluenosulfónico (PTSA). Después de 1 hora a  $70^\circ\text{C}$ , la mezcla de reacción se enfría y se filtra y el sólido se lava tres veces con diclorometano; las fases orgánicas combinadas se evaporan espontáneamente a presión reducida. La cromatografía de la reacción en bruto ( $\text{SiO}_2$ , *n*-hexano/EtOAc, 2,2:1,0) produce 0,089 g (0,08 mmol, 72%) del producto del título. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3491, 2957, 2111, 1731, 1614, 1508, 1368;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) resonancias pertinentes a:  $\delta = 0,59$  (m, 6H, 3  $\text{CH}_2$ ), 0,93 (m, 9H, 3Me), 1,71 (s, 3H, Me), 1,91 (m, 1H, H $\beta$ -6,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 11,2$  Hz,  $J_3 = 14,0$  Hz), 2,11 (s, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,33 (s, 3H, Me), 2,52 (m, 1H, H $\alpha$ -6,  $J_1 = 6,8$  Hz,  $J_2 = 9,6$  Hz,  $J_3 = 14,0$  Hz), 3,83 (d, 1H, H-3), 3,83 (s, 3H, OMe), 3,87 (s, 3H, OMe), 4,04 (d, 1H, H-14,  $J = 8,8$  Hz), 4,24 (d, 1H, H-20,  $J = 8,0$  Hz), 4,32 (d, 1H, H-20), 4,94 (m, 1H, H-5), 5,88 (d, 1H, H-2,  $J = 7,6$  Hz), 6,25 (d, 1H, H-13,  $J = 8,8$  Hz), 7,44-7,50 (m, 2H, arom.), 7,58-7,62 (m, 1H, arom.), 8,07-8,1 (d, 2H, arom.). Anal. Calc.  $\text{C}_{58}\text{H}_{80}\text{N}_4\text{O}_{17}\text{Si}$ : C, 61,47; H, 7,11. Encontrado: C, 60,89; H, 7,34.

## 50 Ejemplo 10

### 13-[*N*-Boc- $\beta$ -isobutylisoserinoil]-14 $\beta$ -azido-bacatina III

A una solución de 0,080 g (0,07 mmol) de 13-[*N*-Boc-*N*,*O*-(2,4-dimetoxibencilideno)- $\beta$ -isobutylisoserinoil]-14 $\beta$ -azido-7-TES-bacatina III en 2 ml de acetonitrilo y 2 ml de piridina se le añaden, a  $0^\circ\text{C}$ , 0,8 ml (0,1 ml/10 mg de sustrato) de ácido fluorhídrico-piridina. Después de media hora, la temperatura se lleva a  $25^\circ\text{C}$ . Después de tres horas, la reacción se interrumpe mediante la adición de 4 ml de una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae tres veces con 8 ml de EtOAc. La fase orgánicas se lavan tres veces con una solución acuosa saturada de  $\text{CuSO}_4$ , se seca, se filtra y se evapora a presión reducida. La reacción resultante en bruto (disuelta en 1,5 ml de diclorometano) se añade a  $0^\circ\text{C}$  con 0,7 ml de una solución 0,1 M de cloruro de acetilo en MeOH. Después de tres horas, la reacción se interrumpe mediante la adición de 3 ml de una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La fase orgánicas se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía ( $\text{SiO}_2$ , *n*-hexano/EtOAc, 1,0:1,2) produce 0,04 g (0,05 mmol, 70%) del producto del título. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3461, 2110, 1734, 1636, 1373, 1242, 1048;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0,97$  (t, 6H, 2Me), 1,19 (s, 3H, Me), 1,20 (s, 3H, Me), 1,38-1,4 (s a, 11H), 1,68-1,74 (m, 1H, H-5'), 1,71 (s, 3H, Me), 1,88 (s, 3H, Me), 1,91 (m, 1H, H $\beta$ -6,  $J_1 = 2,3$  Hz,  $J_2 = 10,7$  Hz,  $J_3 = 14,8$  Hz), 2,24 (s, 3H, Me), 2,43 (s, 3H, Me), 2,46-2,52 (a, 1H, OH), 2,57 (m, 1H, H $\alpha$ -6,  $J_1 = 6,6$  Hz,  $J_2 = 9,6$  Hz,  $J_3 = 14,9$  Hz), 3,76 (d, 1H, H-3,  $J = 7,1$  Hz), 3,85 (d, 1H, OH), 4,04 (d, 1H, H-14,  $J = 8,8$  Hz), 4,08 (m, 1H, H-3'), 4,26 (d, 1H, H-20,  $J = 8,8$  Hz), 4,35 (d, 1H, H-20), 4,39 (m, 1H, H-7), 4,72 (d, 1H, H-2'), 4,98 (m, 1H, H-5,  $J_1 = 2,3$  Hz,  $J_2 = 9,6$  Hz), 5,88 (d, 1H, H-2,  $J = 7,1$  Hz), 6,07 (d, 1H,

## ES 2 307 965 T3

H-13,  $J = 8,8$  Hz), 6,28 (s, 1H, H-10), 7,44-7,50 (m, 2H, arom.), 7,58-7,62 (m, 1H, arom.), 8,07-8,1 (d, 2H, arom.);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 10,0, 15,3, 21,3, 22,3, 22,7, 23,6, 23,7, 25,1, 27,1, 28,6, 35,9, 40,8, 43,5, 45,3, 52,0, 59,0, 65,5, 72,3, 74,1, 74,8, 75,5, 76,5, 77,2, 77,6, 80,5, 81,6, 84,5, 128,9, 129,1, 130,1, 133,9, 134,9, 139,1, 156,2, 165,7, 170,0, 171,1, 173,4, 202,9. Anál. calc.  $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{NO}_{11}\text{Si}$ : C, 62,70; H, 7,34. Encontrado: C, 62,36; H, 7,49.

### Ejemplo 11

#### 14 $\beta$ -amino-7-TES-13-cetobacatina III

A una solución de 0,08 g (0,11 mmol) de 14 $\beta$ -azido-7-TES-13-cetobacatina III en 3,2 ml de una solución mezclada 9/1 de acetonitrilo/agua se le añaden 0,03 g (0,12 mmol) de trifenilfosfina. La reacción se enfría a 5°C y después de 18 horas se evapora a presión reducida. La cromatografía del residuo ( $\text{SiO}_2$  *n*-hexano/EtOAc/Et<sub>2</sub>O, 1,8:0,7:0,3) produce 0,07 g (0,11 mmol, 97%) del producto del título: IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3500-3100, 3053, 1730, 1438, 1239, 1063;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0,58$  (m, 6H, 3  $\text{CH}_2$ ), 0,84 (s, 3H, Me), 0,93 (m, 9H, 3Me), 1,27 (s, 3H, Me), 1,73 (s, 3H, Me), 1,90 (m, 1H, H $\beta$ -6,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 11,2$  Hz,  $J_3 = 14,0$  Hz), 2,12 (s, 3H, Me), 2,19 (m, 3H, Me), 2,21 (s, 3H, Me), 2,52 (m, 1H, H $\alpha$ -6,  $J_1 = 6,4$  Hz,  $J_2 = 9,2$  Hz,  $J_3 = 14,0$  Hz), 3,57 (s, 1H, H-14), 3,84 (d, 1H, H-3,  $J = 6,8$  Hz), 4,24 (d, 1H, H-20,  $J = 8,8$  Hz), 4,30 (d, 1H, H-20,  $J = 8,8$  Hz), 4,47 (m, 1H, H-7,  $J_1 = 10,4$  Hz,  $J_2 = 6,4$  Hz), 4,89 (d, 1H, H-5,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 9,6$  Hz), 5,86 (d, 1H, H-2,  $J = 6,8$  Hz), 6,50 (s, 1H, H-10), 7,43-7,45 (m, 2H, arom.), 7,61-7,66 (m, 1H, arom.), 7,99-8,01 (d, 2H, arom.); Anal. Calc.  $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_{15}\text{Si}$ : C, 59,30; H, 6,71. Encontrado: C, 60,3; H, 7,19.

### Ejemplo 12

#### 14,1-Carbamato de 14 $\beta$ -amino-7-TES-13-cetobacatina III

A una solución de 0,18 g (0,26 mmol) de 14 $\beta$ -amino-7-TES-13-cetobacatina III en 6 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a -78°C se le añaden 0,13 ml (0,26 mmol) de una solución 1,93 M de fosgeno en tolueno y 0,04 ml (0,51 mmol) de piridina con agitación. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se interrumpe mediante la adición de 5 ml de agua y se extrae con 10 ml de diclorometano; las fases orgánicas se lavan tres veces con salmuera, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía ( $\text{SiO}_2$ , *n*-hexano/EtOAc/Et<sub>2</sub>O, 1,8:0,7:0,3) produce 0,16 g (0,22 mmol, 86%) del producto del título. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3342, 2955, 1731, 1452, 1238, 1090;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0,60$  (m, 6H, 3  $\text{CH}_2$ ), 0,93 (m, 9H, 3Me), 1,14 (s, 3H, Me), 1,34 (s, 3H, Me), 1,73 (s, 3H, Me), 1,92 (m, 1H, H $\beta$ -6,  $J_1 = 2,4$  Hz,  $J_2 = 10,8$  Hz,  $J_3 = 14,0$  Hz), 2,15 (s, 3H, Me), 2,20 (m, 3H, Me), 2,22 (s, 3H, Me), 2,52 (m, 1H, H $\alpha$ -6,  $J_1 = 6,6$  Hz,  $J_2 = 9,7$  Hz,  $J_3 = 14,0$  Hz), 3,83 (d, 1H, H-3,  $J = 6,8$  Hz), 4,17 (s, 1H, H-14), 4,23 (d, 1H, H-20,  $J = 8,8$  Hz), 4,32 (d, 1H, H-20,  $J = 8,8$  Hz), 4,46 (m, 1H, H-7,  $J_1 = 10,7$  Hz,  $J_2 = 6,5$  Hz), 4,90 (d, 1H, H-5,  $J_1 = 1,9$  Hz,  $J_2 = 9,5$  Hz), 6,02 (s, 1H, N-H), 6,06 (d, 1H, H-2,  $J = 6,9$  Hz), 6,48 (s, 1H, H-10), 7,42-7,45 (m, 2H, arom.), 7,58-7,61 (m, 1H, arom.), 7,96-7,98 (d, 2H, arom.);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 5,7, 7,2, 10,4, 14,2, 19,8, 21,1, 22,1, 30,1, 32,9, 37,3, 42,6, 45,4, 59,2, 59,3, 69,7, 72,3, 74,9, 76,3, 80,9, 84,2, 86,2, 128,4, 129,0, 129,9, 134,2, 138,9, 151,1, 155,7, 164,6, 168,9, 170,1, 195,6, 199,3. Anál. calc.  $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{NO}_{12}\text{Si}$ : C, 62,13; H, 6,82. Encontrado: C, 60,16; H, 6,89.

### Ejemplo 13

#### 14 $\beta$ -amino-7-TES-bacatina III 14,1-carbamato

A una solución de 0,07 g (0,1 mmol) de 14,1-carbamato de 14 $\beta$ -amino-7-TES-13-cetobacatina III en 4 ml de etanol a -40°C se le añaden, con agitación, 0,056 g (1,49 mmol) de borohidruro sódico. La temperatura se lleva a -18°C y, después de 4 horas, se añaden 0,04 g más (1,0 mmol) de borohidruro sódico. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se interrumpe mediante la adición de 2 ml de ácido acético y se extrae con 10 ml de acetato de etilo. La fase orgánicas se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. El espectro de  $^1\text{H}$  RMN del residuo muestra la presencia de 14,1-carbamato de 14 $\beta$ -amino-7-TES-bacatina III y de su epímero 13 $\beta$  en una proporción  $\alpha/\beta = 62/38$ . La cromatografía de la mezcla ( $\text{SiO}_2$ , diclorometano/EtOAc, 1,0:0,9) produce 0,04 g (0,06 mmol, 62%) del producto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0,58$  (m, 6H, 3  $\text{CH}_2$ ), 0,93 (m, 9H, 3Me), 1,08 (s, 3H, Me), 1,26 (s, 3H, Me), 1,70 (s, 3H, Me), 1,88 (m, 1H, H $\beta$ -6,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 10,0$  Hz,  $J_3 = 13,2$  Hz), 2,15 (s, 3H, Me), 2,17 (m, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,52 (m, 1H, H $\alpha$ -6,  $J_1 = 7,2$  Hz,  $J_2 = 9,6$  Hz,  $J_3 = 14,0$  Hz), 3,66 (a, 1H, OH), 3,75 (d, 1H, H-3,  $J = 7,2$  Hz), 3,98 (d, 1H, H-14,  $J = 6,0$  Hz), 4,15 (d, 1H, H-20,  $J = 8,4$  Hz), 4,23 (d, 1H, H-20,  $J = 8,4$  Hz), 4,44 (m, 1H, H-7,  $J_1 = 10,0$  Hz,  $J_2 = 6,0$  Hz), 4,66 (m, 1H, H-13), 4,93 (d, 1H, H-5,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz), 5,98 (d, 1H, H-2,  $J = 7,2$  Hz), 6,42 (s, 1H, H-10), 7,41-7,45 (m, 2H, arom.), 7,58-7,61 (m, 1H, arom.), 7,98-8,01 (d, 2H, arom.);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 5,7, 7,2, 10,6, 15,1, 21,3, 22,1, 22,6, 26,2, 30,1, 37,4, 42,2, 46,5, 58,9, 61,1, 71,1, 72,3, 73,4, 75,4, 80,7, 84,3, 88,9, 128,8, 128,9, 129,9, 132,5, 134,0, 143,1, 158,2, 165,3, 169,2, 170,3, 201,3. Anál. calc.  $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{NO}_{12}\text{Si}$ : C, 61,97; H, 7,07. Encontrado: C, 62,3; H, 6,93.

## Ejemplo 14

*14,1-Carbamato de 13-[N-Boc-N,O-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutylisoserinoil]-14β-amino-7-TES-bacatina III*

5 A una solución de 0,124 g (0,30 mmol) de *N*-Boc-*N*,*O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-*b*-isobutylisoserina en 6 ml de tolueno, enfriada a 0°C, se le añaden 0,102 g (0,14 mmol) de 14,1-carbamato de 7-TES-14β-amino-bacatina III, 0,06 g (0,30 mmol) de diciclohexilcarbodiimida (DCC), 0,02 g (0,15 mmol) de dimetilaminopiridina (DMAP), y 0,005 g (0,03 mmol) de ácido *p*-toluenosulfónico (PTSA), con agitación y en atmósfera de nitrógeno. Después de 2 horas a 70°C, se añaden 0,045 g más (0,11 mmol) de *N*-Boc-*N*,*O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutylisoserina y 0,022 g  
 10 (0,11 mmol) de DCC. Después de 3 horas más, la reacción se enfría y se filtra. El sólido se lava tres veces con diclorometano; posteriormente, las fases orgánicas combinadas se concentran a presión reducida. La cromatografía de la mezcla de reacción (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1,0:0,6:0,6) produce 0,136 g (0,12 mmol, 86%) del producto del título. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3435, 2956, 1735, 1454, 1369, 1235; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) resonancias pertinentes: δ = 0,58 (m, 6H, 3 CH<sub>2</sub>), 0,93 (m, 9H, 3Me), 1,75 (s, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,26 (s, 3H, Me), 2,52 (m, 1H, Hα-6, J<sub>1</sub> = 6,4 Hz, J<sub>2</sub> = 10,0 Hz, J<sub>3</sub> = 14,4 Hz), 3,87 (s, 3H, OMe), 3,88 (s, 3H, OMe), 4,22 (d, 1H, H-20, J = 7,6 Hz), 4,26 (d, 1H, H-20), 4,90 (m, 1H, H-5, J = 7,2 Hz), 6,05 (d, 1H, H-2, J = 7,2 Hz), 7,40-7,44 (m, 2H, arom.), 7,56-7,60 (m, 1H, arom.), 7,98-7,99 (d, 2H, arom.). Anal. Calc. C<sub>59</sub>H<sub>80</sub>N<sub>2</sub>O<sub>18</sub>Si: C, 62,53; H, 7,11. Encontrado: C, 63,3; H, 6,99.

## 20 Ejemplo 15

*14,1-Carbamato de 13-(N-Boc-β-isobutylisoserinoil)-14β-amino-bacatina III*

A una solución de 0,114 g (0,10 mmol) de 14,1-carbamato de 13-[*N*-Boc-*N*,*O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutylisoserinoil]-14β-amino-7-TES-bacatina III en 1,6 ml de diclorometano se le añaden, a 0°C, 1,02 ml de una solución 0,01 M de cloruro de acetilo en metanol. Después de 24 horas a 5°C, la mezcla de reacción se interrumpe mediante la adición de 7 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con 10 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan posteriormente y se concentran a presión reducida. La purificación cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/EtOAc/Et<sub>2</sub>O 1:0,7:0,3) produce 0,06 g (0,061 mmol, 66%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 0,97 (t, 6H, 2Me), 1,25-1,31 (a, 8H, 2Me y 2H of H-4'), 1,37 (s, 9H, 3Me), 1,69-1,72 (s, 4H, Me, H-5'), 1,78-1,96 (m, 4H, Hβ-6, Me), 2,25 (s, 3H, Me), 2,33 (s, 3H, Me), 2,55 (m, 1H, Hα-6), 3,05 (d, 1H, OH, J = 6,4 Hz), 3,76 (d, 1H, H-3, J = 7,2 Hz), 4,15 - 4,22 (m, 3H, H-14, H-2', H3'), 4,28 (d, 1H, H-20), 4,35 (d, 1H, H-20), 4,38 (m, 1H, H-7), 4,73 (d, 1H, N'-H, J = 9,6 Hz), 4,94 (m, 1H, H-5, J<sub>1</sub> = 0,8 Hz, J<sub>2</sub> = 7,6 Hz), 6,02 (d, 1H, H-2, J = 7,6 Hz), 6,11 (d, 1H, H-13, J = 6,8 Hz, J = 1,6 Hz), 6,26 (s, 1H, H-10), 7,42-7,45 (m, 2H, arom.), 7,54-7,58 (m, 1H, arom.), 8,02-8,1 (d, 2H, arom.); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) resonancias pertinentes: 10,2, 15,4, 21,2, 21,8, 22,9, 23,4, 23,8, 25,0, 26,3, 28,7, 30,1, 35,8, 41,8, 42,5, 44,9, 51,8, 57,8, 58,8, 71,2, 72,1, 73,0, 75,3, 76,4, 81,2, 81,7, 84,4, 128,7, 128,9, 130,0, 134,0, 134,1, 140,1, 156,4, 164,9, 173,5, 202,5; Anal. Calc. C<sub>44</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>16</sub>: C, 60,68; H, 6,71. Encontrado: C, 61,2; H, 6,99.

## 40 Ejemplo 16

*13-[N-Boc-N,O-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutylisoserinoil]-7-TES-14β-amino-bacatina III*

45 Se añade cantidad catalítica de paladio sobre carbón a una solución de 0,052 g (0,05 mmol) de 13-[*N*-Boc-*N*,*O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutylisoserinoil]-13-azido-7-TES-bacatina III en 2,0 ml de MeOH, y después se burbujea en ella gas hidrógeno. Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de celite y el sólido se lava con 6 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas resultantes se calientan a 45°C durante 20 minutos y posteriormente se evaporan a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,7:0,3:1,0) produce 0,72 g (0,064 mmol, 70%) del producto del título. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3449, 2957, 1726, 1617, 1368, 1237, 1105; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) resonancias pertinentes a δ = 0,58 (m, 6H, 3 CH<sub>2</sub>), 0,94 (m, 9H, 3Me), 1,07 (m, 10H), 1,72 (s, 3H, Me), 2,12 (s, 3H, Me), 2,18 (s, 3H, Me), 2,30 (s, 3H, Me), 2,51 (m, 1H, Hα-6), 3,35 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,83 (s, 3H, OMe), 3,88 (s, 3H, OMe), 4,26 (m, 2H, 2H-20), 4,53 (m, 3H), 4,93 (d, 1H, H-5), 5,85 (d, 1H, H-2, J = 7,2 Hz), 6,06 (d, 1H, H-13), 6,45-6,51 (m, 3H), 6,59 (s, 1H, H-10), 7,42-7,45 (m, 2H, arom.), 7,54-7,60 (m, 1H, arom.), 8,00-8,02 (d, 2H, arom.). Anal. Calc. C<sub>58</sub>H<sub>82</sub>N<sub>2</sub>O<sub>17</sub>Si: C, 62,91; H, 7,46. Encontrado: C, 63,4; H, 6,87.

## Ejemplo 17

60 *13-(N-Boc-β-isobutylisoserinoil)-14β-amino-bacatina III*

A una solución de 0,107 g (0,09 mmol) de 13-[*N*-Boc-*N*,*O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-*b*-isobutylisoserinoil]-7-TES-14β-amino-bacatina III en 2,7 ml de acetonitrilo y 2,7 ml de piridina se le añaden, a 0°C, 10,7 ml (0,1 ml/10 mg de sustrato) de ácido fluorhídrico-piridina. Después de media hora, la temperatura se lleva a 25°C. Después de tres horas, la reacción se interrumpe mediante la adición de 6 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae tres veces con 8 ml de EtOAc. La fase orgánicas se lavan tres veces con una solución acuosa saturada de CuSO<sub>4</sub>, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La reacción resultante en bruto se disuelve en 3,5 ml de diclorome-

tano y después se le añaden, a 0°C, 1,15 ml de una solución 0,1 M de cloruro de acetilo en MeOH. Después de tres horas, la reacción se interrumpe mediante la adición de 5 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con 8 ml de EtOAc. La fase orgánicas se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/EtOAc, 1,0:1,2) produce 0,05 g (0,06 mmol, 70%) del producto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,00 (m, 6H, 2Me), 1,14 (s, 3H, Me), 1,19 (s, 3H, Me), 1,32 (s, 9H, 3Me), 1,62-1,78 (s, 4H, Me, H-5'), 1,84-1,94 (m, 4H, Hβ-6, Me), 2,24 (s, 3H, Me), 2,39 (s, 3H, Me), 2,55 (m, 1H, Hα-6, J<sub>1</sub> = 6,4 Hz, J<sub>2</sub> = 9,6 Hz, J<sub>3</sub> = 14,8 Hz), 3,09 (a, 1H, OH), 3,35 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 3,74 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,18 - 4,33 (m, 4H, H-2', H3', 2H-20), 4,41 (m, 1H, H-7), 4,70 (d, 1H, N'-H, J = 9,6 Hz), 4,95 (m, 1H, H-5, J<sub>1</sub> = 2 Hz, J<sub>2</sub> = 9,6 Hz), 5,81 (d, 1H, H-2, J = 7,6 Hz), 5,90 (d, 1H, H-13, J = 9,2 Hz, J = 1,2 Hz), 6,27 (s, 1H, H-10), 7,42-7,46 (m, 2H, arom.), 7,52-7,61 (m, 1H, arom.), 8,0-8,06 (d, 2H, arom.); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 10,1, 15,3, 21,3, 22,3, 23,0, 23,7, 24,4, 25,1, 26,8, 28,6, 30,1, 35,8, 42,2, 43,3, 45,0, 51,4, 53,5, 58,7, 72,3, 72,9, 75,1, 75,3, 75,7, 80,6, 81,5, 84,5, 128,8, 129,8, 130,0, 133,4, 135,0, 138,8, 156,1, 165,6, 169,8, 171,4, 203,3, EM (m/z) (M<sup>+</sup> calc. C<sub>43</sub>H<sub>60</sub>N<sub>2</sub>O<sub>15</sub> 844,4), 845,4, 789,5. Anál. calc. C<sub>43</sub>H<sub>60</sub>N<sub>2</sub>O<sub>15</sub>: C, 61,12; H, 7,16. Encontrado: C, 62,3; H, 6,99.

#### Ejemplo 18

##### 14,1-Carbamato de 13-[N-Boc-N,O-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutylisoserinoil]-7-TES-14β-t-butoxicarbamoil-bacatina III

A una solución de 0,11 g (0,10 mmol) de 13-[N-Boc-N,O-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutylisoserinoil]-7-TES-14β-amino-bacatina III en 3 ml de diclorometano se le añaden 0,04 g (0,20 mmol) de BOC<sub>2</sub>O, 0,03 ml (0,21 mmol) de trietilamina y 0,006 g (0,05 mmol) de dimetilaminopiridina, a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se interrumpe mediante la adición de 4 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae tres veces con 6 ml de diclorometano. La fase orgánicas se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/EtOAc/CHCl<sub>3</sub>, 8,0:3,0:5,0) produce 0,09 g (0,06 mmol, 69%) del producto del título. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3450, 2961, 1803, 1733, 1370, 1239, 1089; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) resonancias pertinentes a δ = 0,59 (m, 6H, 3 CH<sub>2</sub>), 0,94 (m, 9H, 3Me), 1,37 (s, 9H), 1,72 (s, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,23 (s, 3H, Me), 2,46 (s, 3H, Me), 2,52 (m, 1H, Hα-6), 3,82 (s, 3H, OMe), 3,88 (s, 3H, OMe), 4,18 (d, 1H, H-20, J = 8 Hz), 4,24 (d, 1H, H-20, J = 8 Hz), 4,56 (m, 3H), 4,76 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,93 (d, 1H, H-5), 6,01 (d, 1H, H-2, J = 7,2 Hz), 6,36 (s, 1H, H-10), 6,42 (d, 1H), 6,47-6,51 (m, 3H), 7,32-7,42 (m, 2H, arom.), 7,51-7,58 (m, 1H, arom.), 7,92-7,98 (d, 2H, arom.); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) resonancias pertinentes: 5,7, 7,2, 10,7, 15,5, 21,2, 22,2, 22,4, 22,9, 23,7, 26,7, 28,1, 28,6, 37,4, 42,1, 43,7, 46,3, 55,5, 55,7, 58,7, 59,8, 71,3, 72,1, 74,1, 74,7; 76,2, 80,2, 84,4, 84,8, 104,5, 128,5, 129,0, 129,9, 133,9, 134,1, 139,5, 150,4, 151,2, 159,2, 164,6, 171,0, 200,7; Anal. Calc. C<sub>64</sub>H<sub>94</sub>N<sub>2</sub>O<sub>19</sub>Si: C, 62,8; H, 7,74. Encontrado: C, 61,3; H, 6,64.

#### Ejemplo 19

##### 14,1-Carbamato de 13-(N-Boc-β-isobutylisoserinoil)-14β-t-butoxicarbamoil-bacatina III

A una solución de 0,08 g (0,07 mmol) de 14,1-carbamato de 13-[N-Boc-N,O-(2,4-dimetoxibencilideno)-b-isobutylisoserinoil]-7-TES-14β-t-butoxicarbamoil-bacatina III en 2,1 ml de acetonitrilo y 2,1 ml de piridina se le añaden, a 0°C, 0,8 ml (0,1 ml/10 mg de sustrato) de ácido fluorhídrico-piridina. Después de media hora, la temperatura se lleva a 25°C. Después de tres horas, la reacción se interrumpe mediante la adición de 6 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae tres veces con 7 ml de EtOAc. La fase orgánicas se lavan tres veces con una solución acuosa saturada de CuSO<sub>4</sub>, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La reacción resultante en bruto se disuelve en 3 ml de diclorometano y después se le añaden 0,82 ml de una solución 0,1 M de cloruro de acetilo en MeOH, a 0°C. Después de tres horas, la reacción se interrumpe mediante la adición de 7 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con 8 ml de EtOAc. La fase orgánicas se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía de la mezcla resultante (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/EtOAc, 1,0:1,2) produce 0,03 g (0,06 mmol, 46%) del producto del título. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3450, 2961, 1803, 1733, 1506, 1370, 1239, 1089, 732; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) resonancias pertinentes a δ = 0,98 (m, 6H, 2Me), 1,28 (s, 3H, Me), 1,31 (s, 3H, Me), 1,38 (s, 9H, 3Me), 1,43 (s, 9H, 3Me), 1,66 (m, 1H, H-5'), 1,72 (s, 3H, Me), 1,91 (m, 4H, Hβ-6, Me), 2,25 (s, 3H, Me), 2,53 (m, 4H, Me, Hα-6), 3,82 (d, 1H, H-3, J = 7,2 Hz), 3,95 (a, 1H, OH), 4,07 (m, 1H, H-3'), 4,25 (m, 3H, 2H-20, H-2'), 4,42 (m, H, H-7), 4,74 (d, 1H, H-14, J = 7,6 Hz), 4,89 (d, 1H, N-H, J = 8,8 Hz), 4,96 (m, 1H, H-5, J<sub>2</sub> = 7,6 Hz), 6,01 (d, 1H, H-2, J = 7,2 Hz), 6,26 (m, 2H, H-10, H-13), 7,38-7,42 (m, 2H, arom.), 7,54-7,58 (m, 1H, arom.), 7,95-7,97 (d, 2H, arom.); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 10,2, 16,0, 21,2, 22,6, 23,3, 23,5, 25,3, 27,0, 28,1, 28,7, 35,9, 42,0, 45,2, 51,6, 58,9, 59,5, 71,2, 72,1, 74,2, 75,3, 76,3, 80,7, 84,6, 85,4, 128,4, 129,0, 129,9, 133,3, 134,0, 141,4, 150,2, 155,9, 164,4, 169,5, 171,0, 171,2, 172,1, 202,5; Anal. Calc. C<sub>48</sub>H<sub>68</sub>N<sub>2</sub>O<sub>17</sub>: C, 61,00; H, 7,25. Encontrado: C, 61,3; H, 6,64.

#### Ejemplo 20

##### 14,1-Tiocarbamato de 13-[N-Boc-N,O-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutylisoserinoil]-7-TES-14β-amino-bacatina III

A una solución de 0,171 g (0,15 mmol) de 13-[N-Boc-N,O-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutylisoserinoil]-7-TES-14β-amino-bacatina III en 7 ml de acetonitrilo se le añaden, a temperatura ambiente, 0,14 g (0,61 mmol) de

tionocarbonato de di-2-piridilo. Después de dos horas, la mezcla de reacción se interrumpe mediante la adición de 4 ml de agua y se extrae tres veces con 6 ml de diclorometano. La fase orgánicas se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 7,0:5,0:8,0) produce 0,13 g (0,11 mmol, 69%) del producto del título. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3446, 2958, 1732, 1694, 1595, 1278, 1167; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 55°C) resonancias pertinentes a: δ = 0,60 (m, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 0,95 (m, 9H, 3Me), 1,08 (m, 6 H), 1,18-1,48 (m, 18H), 1,73 (s, 3 H, Me), 2,13 (s, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,23 (s, 3H, Me), 2,51 (m, 1H, Hα-6, J<sub>1</sub> = 6,6 Hz, J<sub>2</sub> = 9,7 Hz, J<sub>3</sub> = 14,3 Hz), 3,78 (d, 1H, H-14, J<sub>1</sub> = 7,4 Hz), 3,82 (s, 3H, OMe), 3,87 (s, 3H, OMe), 4,23-4,29 (m, 3H, H-3, 2H-20, J = 7,2 Hz), 4,44 (m, 2H, H-7, H-3'), 4,90 (m, 1H, H-5, J = 9,8 Hz), 6,09 (d, 1H, H-13, J = 7,1 Hz), 6,13 (d, 1H, H-2, J = 7,2 Hz), 6,48 (m, 4H, arom.), 7,37-7,41 (m, 2H, arom.), 7,54-7,57 (m, 1H, arom.), 7,96-7,98 (d, 2H, arom.); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 5,69, 7,17, 10,7, 15,0, 21,1, 22,3, 22,6, 22,8, 25,7, 26,2, 28,5, 37,3, 42,7, 46,4, 55,6, 55,7, 58,8, 62,8, 70,6, 72,1, 74,6, 75,7, 76,2, 80,7, 84,3, 86,9, 98,7, 104,3, 128,8, 128,8, 129,1, 129,9, 133,8, 134,7, 137,9, 159,0, 161,6, 164,8, 169,2, 169,9, 171,5, 187,9, 200,4; Anal. Calc. C<sub>60</sub>H<sub>84</sub>N<sub>2</sub>O<sub>17</sub>SSi: C, 61,83; H, 7,26. Encontrado: C, 61,2; H, 7,3.

#### 15 Ejemplo 21

##### 14,1-Tiocarbamato de 13-(*N*-Boc-β-isobutylisoserinoil)-14β-amino-bacatina III

20 A una solución de 0,11 g (0,10 mmol) de 14,1-tiocarbamato de 13-[*N*-Boc-*N*,*O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutylisoserinoil]-7-TES-14β-amino-bacatina III en 2,7 ml de acetonitrilo y 2,7 ml de piridina se le añaden, a 0°C, 1,1 ml de ácido fluorhídrico-piridina. Después de media hora, la temperatura se aumenta hasta 25°C. Después de dos horas, la reacción se interrumpe mediante la adición de 6 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae tres veces con 11 ml de EtOAc. La fase orgánicas se lavan tres veces con una solución acuosa saturada de CuSO<sub>4</sub>, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. A la reacción resultante en bruto (disuelto en 4 ml de diclorometano) se le añaden, a 0°C, 1,2 ml de una solución 0,1 M de cloruro de acetilo en MeOH. Después de tres horas, la reacción se interrumpe mediante la adición de 7 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con 8 ml de EtOAc. La fase orgánicas se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/*n*-hexano, 1,4:1) produce 0,03 g (0,05 mmol, 62%) del producto del título. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3343, 2960, 1735, 1686, 1514, 1239, 1088, 733; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 0,99 (m, 6H, 2Me), 1,29 (s, 3H, Me), 1,41(s, 9H, 3Me), 1,73 (s, 3H, Me), 1,74-1,94 (m, 10H, Hβ-6, H-5', H-4', 2Me), 2,24 (s, 3H, Me), 2,31 (s, 3H, Me), 2,48 (m, 1H, Hα-6, J<sub>1</sub> = 6,4 Hz, J<sub>2</sub> = 9,0 Hz, J<sub>3</sub> = 15,0 Hz), 3,72 (d, 1H, H-3, J = 7,2 Hz), 4,10 -4,18 (m, 2H, H-2', H3'), 4,28 (m, 2H, H-20), 4,36 (m, 2H, H-7, H-20), 4,78 (d, 1H, N'-H, J = 9,2 Hz), 4,94 (m, 1H, H-5, J<sub>1</sub> = 2,4 Hz, J<sub>2</sub> = 9,6 Hz), 6,09 (d, 2H, H-2, H-13, J = 7,6 Hz), 6,26 (s, 1H, H-10), 7,40-7,45 (m, 2H, arom.), 7,49-7,52 (m, 1H, arom.), 7,99-8,01 (d, 2H, arom.), 9,33 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 10,2, 15,3, 21,2, 21,9, 23,1, 23,7, 25,0, 26,2, 28,7, 35,9, 41,6, 42,7, 45,3, 52,0, 58,9, 62,0, 70,7, 72,0, 72,8, 75,3, 76,4, 76,7, 81,2, 82,1, 84,4, 94,8, 128,8, 129,8, 130,0, 133,9, 134,1, 139,9, 156,2, 164,8, 169,5, 171,0, 173,5, 202,3; Anal. Calc. C<sub>44</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>15</sub>S: C, 59,58; H, 6,59. Encontrado: C, 61,3; H, 6,64.

#### 40 Ejemplo 22

##### 7-TES-14-(Boc)-triazenil-13-cetobacatina III

45 Se suspenden (0,06 g, 0,52 mmol) de *tert*-butóxido potásico a -75°C, en atmósfera de nitrógeno y con agitación fuerte, en 1,5 ml de THF anhidro. Después de 10 minutos, se añade una solución de 0,13 g (0,19 mmol) de 7-TES-13-cetobacatina III en 1,0 ml de THF y 0,7 ml de DMPU durante 3 minutos a la misma temperatura. Después de 15 min, se añaden 0,06 g (0,41 mmol) de *tert*Boc-azida disuelta en 1 ml de THF durante dos minutos a -70°C. Después de dos horas y después de que la temperatura haya aumentado hasta -50°C, la reacción se interrumpe mediante la adición de 5,0 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La temperatura se aumenta lentamente hasta 20°C y la mezcla de reacción se diluye con 3,0 ml de Et<sub>2</sub>O y se extrae con 6,0 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase orgánicas se lavan tres veces con agua, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/EtOAc, 2,3:1,0) produce 0,022 g (0,26 mmol, 50%) del producto del título. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500-3100, 2962, 1731, 1374, 1238; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): resonancias pertinentes δ = 0,58 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 0,91 (m, 9H, 3Me), 1,11 (s, 3H, Me), 1,31 (s, 3H, Me), 1,55 (s, 9H, 3Me), 1,71 (s, 3H, Me), 1,88 (m, 1H, Hβ-6), 2,20 (s, 3H, Me), 2,21 (s, 3H, Me), 2,22 (s, 3H, Me), 2,52 (m, 1H, Hα-6), 3,91 (d, 1H, H-3), 4,23 (s, 2H, 2H-20), 4,47 (m, 2H, H-7, H-14), 4,92 (d, 1H, H-5), 5,80 (d, 1H, CH<sub>2</sub>), 6,54 (s, 1H, H-10), 6,89 (s, 1H), 7,38-7,60 (m, 4H, arom.), 7,96-7,99 (m, 2H, arom.); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 5,5, 7,0, 10,0, 14,3, 19,2, 21,0, 22,0, 28,3, 33,8, 37,3, 43,1, 45,1, 59,3, 72,5, 73,5, 73,9, 75,6, 76,4, 76,7, 80,8, 83,3, 84,0, 128,9, 129,0, 129,2, 130,3, 130,4, 133,7, 138,6, 150,4, 152,1, 165,7, 169,2, 171,0, 194,7, 200,3; EM (m/z) (M<sup>+</sup> calc. C<sub>42</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub>Si 841,4), 842,4, 714, 652, 574; Anal. Calc. C<sub>42</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub>Si: C, 59,91; H, 7,06. Encontrado: C, 58,9; H, 6,57.

#### Ejemplo 23

##### 65 14-[*N,N'*-bis-(benciloxicarbonil)hidrazino]-7-Boc-13-cetobacatina III

Se suspenden 0,16 g (1,47 mmol) de *tert*-butóxido potásico, en atmósfera de nitrógeno y con agitación fuerte, a 3,0 ml de THF anhidro a -72°C. A la mezcla se le añaden, durante dos minutos y a la misma temperatura, 0,37 g



## ES 2 307 965 T3

(0,54 mmol) de 7-Boc-13-cetobacatina III en 2,5 ml de THF y 1,8 ml de DMPU. Después de 15 minutos, se añaden lentamente 0,32 g (1,19 mmol) de azodicarboxilato de di-*terc*-bencilo disuelto en 3,0 ml de THF y 0,2 ml de DMPU a -68°C. La temperatura se aumenta hasta -50°C y después de 8 horas la mezcla de reacción se interrumpe mediante la adición de 2 ml (0,03 mmol) de ácido acético diluido con 10 ml de éter etílico y se extrae con 10 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase orgánicas se lavan tres veces con agua, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/EtOAc, 1,3:5,0) produce 0,30 g (0,29 mmol, 55%) del producto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 0,86 (s, 3H, Me), 1,23 (s, 3H, Me), 1,47 (s, 9H, 3Me), 1,82 (s, 3H, Me), 1,97 (m, 1H, Hβ-6, *J*<sub>1</sub> = 2,5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,9 Hz, *J*<sub>3</sub> = 14,3 Hz), 2,13 (s, 3H, Me), 2,18 (s, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,59 (m, 1H, Hα-6, *J*<sub>1</sub> = 7,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,5 Hz, *J*<sub>3</sub> = 14,3 Hz), 4,14 (d, 1H, H-3, 6,2 Hz), 4,24 (d, 1H, H-20, *J* = 8,6 Hz), 4,37 (d, 1H, H-20, *J* = 8,6 Hz), 4,90 (s, 1H, H-14), 4,92 (d, 1H, H-5, *J*<sub>1</sub> = 2,5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,5 Hz), 4,99 (d, 1H, CH<sub>2</sub>, *J* = 12,5 Hz), 5,06 (d, 1H, CH<sub>2</sub>, *J* = 12,5 Hz), 5,12 (d, 1H, CH<sub>2</sub>, *J* = 12,5 Hz), 5,18 (d, 1H, CH<sub>2</sub>, *J* = 12,5 Hz), 5,41 (m, 1H, H-7, *J*<sub>1</sub> = 10,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,9 Hz), 5,62 (s, 1H), 5,97 (d, 1H, H-2, *J* = 6,2 Hz), 6,56 (s, 1H, H-10), 6,89 (s, 1H), 7,15-7,30 (m, 10H, arom.), 7,34-7,40 (m, 2H, arom.), 7,50-7,55 (m, 1H, arom.), 8,25 (d, 2H, arom.); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 10,9, 14,4, 20,1, 21,0, 22,0, 27,9, 33,6, 43,5, 45,9, 57,2, 66,1, 68,8, 69,5, 73,6, 74,4, 75,2, 75,8, 76,8, 80,9, 83,3, 84,2, 127,5, 128,3, 128,5, 128,6, 128,7, 128,8, 128,9, 129,2, 131,1, 133,6, 135,0, 135,3, 138,4, 152,6, 153,3, 157,0, 158,0, 166,2, 168,4, 171,7, 196,4, 200,2; Anal. Calc. C<sub>52</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>17</sub>: C, 63,53; H, 5,95. Encontrado: C, 62,5; H, 6,02.

### 20 Ejemplo 24

#### 14-[*N,N'*-bis-(Boc)hidrazino]-7-Boc-13-cetobacatina III

Se suspenden 0,16 g de *terc*-butóxido potásico (1,47 mmol), en atmósfera de nitrógeno y con agitación fuerte, en 3,0 ml de THF anhidro a -72°C. A la mezcla se le añaden, durante dos minutos y a la misma temperatura, 0,37 g (0,54 mmol) de 7-Boc-13-cetobacatina III en 2,5 ml de THF y 1,8 ml de DMPU. Después de 15 minutos, se añaden lentamente 0,27 g (1,19 mmol) azodicarboxilato de di-*terc*-butilo disuelto en 3,0 ml de THF y 0,2 ml de DMPU a -68°C. Después de 1 hora, la reacción se interrumpe mediante la adición de 2 ml (0,03 mmol) de ácido acético diluido con 10 ml de éter etílico y se extrae con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase orgánicas se lavan tres veces con agua, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/EtOAc, 1,3:5,0) produce 0,35 g (0,37 mmol, 70%) del producto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,00 (s, 3H, Me), 1,26 (s, 3H, Me), 1,35 (s, 9H, 3Me), 1,40 (s, 9H, 3Me), 1,46 (s, 9H, 3Me), 1,82 (s, 3H, Me), 1,97 (m, 1H, Hβ-6, *J*<sub>1</sub> = 2,6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,7 Hz, *J*<sub>3</sub> = 14,3 Hz), 2,17 (s, 3H, Me), 2,18 (s, 3H, Me), 2,21 (s, 3H, Me), 2,59 (m, 1H, Hα-6, *J*<sub>1</sub> = 7,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,7 Hz, *J*<sub>3</sub> = 14,3 Hz), 4,15 (d, 1H, H-3, 6,3 Hz), 4,23 (d, 1H, H-20, *J* = 8,4 Hz), 4,35 (d, 1H, H-20, *J* = 8,4 Hz), 4,90 (d, 1H, H-5, *J*<sub>1</sub> = 2,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,7 Hz), 5,14 (s, 1H, H-14), 5,41 (m, 1H, H-7, *J*<sub>1</sub> = 10,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,9 Hz), 5,58 (s, 1H), 5,97 (d, 1H, H-2, *J* = 6,4 Hz), 6,53 (s, 1H, H-10), 6,58 (s, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H, arom.), 7,50-7,55 (m, 1H, arom.), 8,29 (d, 2H, arom.); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 10,9, 14,3, 20,1, 21,0, 21,9, 27,9, 28,1, 28,2, 33,7, 34,6, 43,6, 45,9, 57,3, 65,1, 73,4, 74,5, 75,0, 76,1, 76,8, 80,9, 82,7, 83,2, 83,3, 84,2, 128,4, 129,4, 131,2, 133,3, 138,5, 152,6, 153,2, 155,8, 157,3, 166,2, 168,4, 171,7, 196,9, 200,4; Anal. Calc. C<sub>46</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>19</sub>: C, 58,34; H, 6,60, Encontrado: C, 60,3; H, 6,64.

### Ejemplo 25

#### 45 13,14-Triisopropilsilil enoléter de 13-cetobacatina III

A una solución de 0,07 g (0,10 mmol) de 7-TES-13-cetobacatina III en 2 ml de THF anhidro se le añaden 0,25 ml (0,25 mmol) de una solución 1,0 M de *terc*-butóxido potásico, con agitación y en atmósfera de nitrógeno, a -75°C. Después de 12 minutos, se añaden muy lentamente 0,04 ml (0,17 mmol) de cloruro de triisopropilsililo con una jeringa a la misma temperatura. Después de 45 minutos, la reacción se interrumpe mediante la adición de 7 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae tres veces con 15,0 ml de Et<sub>2</sub>O. La fase orgánicas se lavan cuatro veces con agua, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/EtOAc/Et<sub>2</sub>O, 1,8:0,7:0,5) produce 0,035 g (0,04 mmol, 43%) del compuesto del título. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3474, 2948, 1725, 1369, 1239, 1108, 732; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 0,58 (m, 6H, 3 CH<sub>2</sub>), 0,92 (m, 9H, 3Me), 1,05 (s, 3H, Me), 1,14 (m, 18 H, 6Me), 1,25 (s, 3H, Me), 1,70 (s, 3H, Me), 1,88 (m, 1H, Hβ-6, *J*<sub>1</sub> = 1,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 11,2 Hz, *J*<sub>3</sub> = 14 Hz), 2,10 (s, 3H, Me), 2,19 (m, 3H, Me), 2,23 (s, 3H, Me), 2,50 (m, 1H, Hα-6, *J*<sub>1</sub> = 1,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,5 Hz, *J*<sub>3</sub> = 14,0 Hz), 3,74 (d, 1H, H-3, *J* = 7,6 Hz), 4,16 (d, 1H, H-20, *J* = 8,4 Hz), 4,27 (d, 1H, H-20, *J* = 8,4 Hz), 4,46 (m, 1H, H-7, *J*<sub>1</sub> = 6,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 11,2 Hz), 4,82 (s, 1H, H-14), 4,94 (d, 1H, H-5, *J*<sub>1</sub> = 1,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz), 5,76 (d, 1H, H-2, *J* = 7,2 Hz), 6,40 (s, 1H, H-10), 7,43-7,47 (m, 2H, arom.), 7,57-7,60 (m, 1H, arom.), 8,07-8,09 (d, 2H, arom.); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 5,71, 7,2, 10,7, 13,0, 14,2, 18,1, 18,4, 18,5, 19,8, 21,4, 22,3, 28,5, 30,1, 37,5, 41,0, 45,6, 58,4, 72,2, 74,2, 76,2, 75,5, 80,8, 81,9, 84,4, 110,6, 128,7, 129,7, 130,2, 133,6, 134,7, 137,8, 153,5, 166,7, 169,3, 170,0, 201,7, EM (m/z) (M<sup>+</sup> calc. C<sub>47</sub>H<sub>72</sub>O<sub>10</sub>Si<sub>2</sub> 854,5), 855,5, 795,5, 735,5, 673,4; Anal. Calc. C<sub>47</sub>H<sub>72</sub>O<sub>10</sub>Si<sub>2</sub>: C, 66,16; H, 8,51. Encontrado: C, 67,5; H, 8,64.

## Ejemplo 26

*13,14-Dietilfosfoenolato de 7-TES-13-cetobacatina III*

5 A una solución de 7-TES-13-cetobacatina III (258 mg, P.M. = 698 g/mol, 0,37 mmol) en THF anhidro (7,5 ml) se le añade gota a gota una solución 0,5 M de KHMDS (1,7 ml, 0,85 mmol, 2,3 equiv.) en tolueno, en atmósfera de nitrógeno y a -78°C. Después de agitar a -78°C durante 1 hora, se le añade clorofosfato de dietilo (80 µl, P.M. = 172,55 g/mol, 0,55 mmol, 1,2 g/ ml, 1,5 equiv.). La mezcla se deja en agitación a -78°C durante 30 minutos, a 0°C durante 1,5 horas y a temperatura ambiente durante una noche, después se le añade agua (15 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 15 ml). El material en bruto (300 mg) se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1:1 de EtOAc: hexano), obteniendo el producto deseado (150 mg, P.M. = 834 g/mol, 0,18 mmol) con un rendimiento del 48%. TLC (EtOAc: hexano 1:1) R<sub>f</sub> = 0,26.

## Ejemplo 27

*13,14-Boc-Enol éster de 7-Boc-13-cetobacatina III*

20 A una solución de 13-cetobacatina III (0,525 g, 0,9 mmol) y DMAP (9 mg, 70 mmol) en cloruro de metileno (5,0 ml) se le añade anhídrido de Boc (0,236 g, 1,10 mmol) con agitación. La solución se deja en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo oleoso se disuelve en acetona acuosa al 50% (10 ml) y se deja en agitación durante 1 hora. La solución se extrae con cloruro de metileno y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y después se evaporan. El residuo se cromatografía sobre sílice para dar 0,36 g del producto del título (0,52 mmol, 58%), 80 mg de producto sin reaccionar y 50 mg de 7-Boc-13-cetobacatina III.

30  $[\alpha]_D^{20} = -35,6^\circ$  (c 1,05, CHCl<sub>3</sub>); IR (CDCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3483, 1731, 1676, 1371, 1274; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,20 (s, 3H, Me), 1,22 (s, 3H, Me), 1,47 (s, 9H, 3Me), 1,76 (s, 3H, Me), 1,91 (m, 1H, H<sup>?</sup>-6, J<sub>1</sub> = 10,4 Hz, J<sub>2</sub> = 14,8 Hz, J<sub>3</sub> = 2,0 Hz), 1,92 (a, 1H, OH), 2,17 (s, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,20 (s, 3H, Me), 2,64 (m, 1H, H<sup>?</sup>-6, J<sub>1</sub> = 7,2 Hz, J<sub>2</sub> = 14,8 Hz, J<sub>3</sub> = 9,5 Hz), 2,66 (d, 1H, H-14, J = 19,6 Hz), 2,94 (d, 1H, H-14, J = 19,6 Hz), 4,02 (d, 1H, H-3, J = 6,8 Hz), 4,09 (d, 1H, H-20, J = 9,0 Hz), 4,32 (d, 1H, H-20, J = 9,0 Hz), 4,94 (d, 1H, H-5, J<sub>1</sub> = 9,5 Hz, J<sub>2</sub> = 2,0 Hz), 5,39 (m, 1H, H-7, J<sub>1</sub> = 10,4 Hz, J<sub>2</sub> = 7,2 Hz), 5,67 (d, 1H, H-2, J = 6,8 Hz), 6,57 (s, 1H, H-10), 7,44-7,50 (m, 2H, arom.), 7,61-7,64 (m, 1H, arom.), 8,30 (d, 2H, arom.); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 10,7, 14,0, 18,4, 21,0, 21,9, 27,9, 33,1, 33,6, 42,7, 46,7, 57,3, 72,8, 74,7, 76,3, 76,5, 77,4, 78,7, 80,5, 83,4, 84,0, 128,9, 129,0, 130,3, 134,3, 141,0, 152,4, 152,5, 167,0, 168,3, 170,3, 198,4, 200,5. Anal. Calc. para C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>O<sub>13</sub>: C. 63,15; H. 6,48. Encontrado: C. 63,39; H. 6,60.

## Ejemplo 28

*7-TES-13-ceto-14-(N,N'-bis-(benciloxycarbonil)hidrazino)-bacatina III*

40 Una solución de 13-ceto-7-TES-bacatina III (450 mg, 0,64 mmol) en THF anhidro (12 ml) y DMPU (2,5 ml) con agitación se enfría a -70°C en atmósfera de nitrógeno y después se le añade gota a gota *tert*-butóxido potásico (1,61 ml, 1 M en THF, 1,61 mmol). La solución se agita a -65°C durante 45 minutos y después se añade azadicarboxilato de dibencilo (276 mg, 90%, 0,82 mmol), comprobando la reacción por TLC: después de 2 horas, la conversión aún no se ha completado, así que se añade más cantidad de azadicarboxilato de dibencilo (69 mg, 0,20 mmol). Después de 1 h, la reacción se trata con ácido acético (0,15 ml, al 40% en THF) y se deja calentar a temperatura ambiente, después se diluye con una solución acuosa saturada de NaCl (10 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaCl (10 ml), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 1→2% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), obteniendo el producto del título (451 mg, 70%) y 13-ceto-7-TES-bacatina III (45 mg, 10%). R<sub>f</sub> = 0,6 (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano); p.f. 181-182°C (Et<sub>2</sub>O/EtP); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,29 (d, J = 7,0 Hz, 2 H, Bz), 7,19-7,55 (m, 13 H, Bz, Ar), 6,87 (s, 1 H, NH), 6,53 (s, 1H, 10-H), 5,99 (d, J = 6,6 Hz, 1 H, 2-H), 5,63 (s, 1 H, 14-H), 5,16 (d, J = 3,3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 5,04 (d, J = 4,8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4,88 (d, J = 4,0 Hz, 1 H, 5-H), 4,51 (dd, J = 6,6, 4,0 Hz, 1 H, 7-H), 4,32 (Abc, 2 H, 20-H), 4,01 (d, J = 6,6 Hz, 1 H, 3-H), 2,42-2,61 (m, 1 H, 6-H), 2,23 (s, 3 H, 4-OAc), 2,22 (s, 3 H, 10-OAc), 2,15 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,74 (s, 3 H, 19-Me), 1,29 (s, 3 H, 16-Me), 1,28 (s, 3 H, 17-Me), 0,90-0,98 (t, J = 8,7 Hz, 9 H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,58-0,66 (m, 6 H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200,1, 196,7, 171,9, 169,3, 166,3, 158,1, 157,1, 138,0, 135,5, 135,2, 133,6, 131,3, 129,5, 129,0, 128,9, 128,7, 128,5, 127,7, 84,6, 81,3, 75,8, 75,3, 74,0, 72,5, 69,6, 68,9, 66,3, 59,6, 46,0, 43,7, 37,6, 34,8, 22,2, 21,1, 20,2, 14,2, 10,2, 7,1, 5,6.

## Ejemplo 29

*7-TES-13-ceto-14-hidrazino-bacatina III*

Una solución de 13-ceto-7-TES-14-(N,N'-bis-(benciloxycarbonil)-hidrazino)-bacatina (564 mg, 0,55 mmol) en EtOAc (45 ml) se hidrogena con Pd al 10%/C como catalizador (557 mg) durante 45 minutos. El catalizador se retira

## ES 2 307 965 T3

por filtración a través de Celite y después el disolvente se retira por evaporación a presión reducida sin calentamiento, obteniendo el producto del título (386 mg, 96%). Este compuesto es inestable en varias condiciones (columna cromatográfica) y disolventes (CDCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> = 0,2 (sílice, EtOAc al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (d, J = 7,3 Hz, 2 H, Bz), 7,41-7,61 (m, 3 H, Bz), 6,54 (s, 1H, 10-H), 5,85 (d, J = 6,6 Hz, 1 H, 2-H), 5,37 (s, 1 H), 5,18 (s, 1 H), 4,92 (d, J = 8,1 Hz, 1 H, H-5), 4,51 (dd, J = 6,6, 4,1 Hz, 1 H, H-7), 4,29 (s, 2 H, H-20), 3,92 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H-3), 2,47-2,62 (m, 1 H, H-6), 2,25 (s, 3 H, 4-OAc), 2,23 (s, 3 H, 10-OAc), 2,06 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,74 (s, 3 H, 19-Me), 1,31 (s, 3 H, 16-Me), 1,28 (s, 3 H, 17-Me), 0,90-0,98 (t, J = 8,7 Hz, 9 H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,58-0,66 (m, 6 H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### Ejemplo 30

#### 7-TES-13-ceto-bacatina III [14,1-d]-3,4-Dehidrofuran-2-ona

Una solución de 13-ceto-7-TES-bacatina (600 mg, 0,86 mmol) en THF anhidro (20 ml) con agitación se enfría a -70°C en atmósfera de nitrógeno, después se añade gota a gota a *terc*-butóxido potásico (2,16 ml, 1 M en THF, 2,16 mmol) y se agita a -65°C durante 45 minutos. Después, se añade glioxilato de etilo (0,36 ml, 50% en tolueno, 1,29 mmol) comprobando la reacción por TLC: después de 2 horas, la conversión aún no se ha completado, así que se añade más cantidad de azidicarboxilato de dibencilo (0,12 ml, 0,43 mmol). Después de 1 h, la reacción se trata con ácido cítrico anhidro (290 mg), se deja calentar a temperatura ambiente y después se purifica inmediatamente por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 10→20% en ciclohexano), obteniendo el producto del título (503 mg, 79%) en forma de un sólido amarillo. R<sub>f</sub> = 0,55 (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano); p.f. 252-253°C (Et<sub>2</sub>O/Etp); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, Bz), 7,43-7,62 (m, 3 H, Bz), 6,87 (s, 1 H, 21-H), 6,66 (s, 1H, 10-H), 6,16 (d, J = 6,9 Hz, 1 H, 2-H), 4,88 (d, J = 8,8 Hz, 1 H, 5-H), 4,50 (dd, J = 6,6, 3,6 Hz, 1 H, 7-H), 4,13-4,24 (Abc, 2H, 20-H), 3,98 (d, J = 6,9 Hz, 1 H, 3-H), 2,49-2,64 (m, 1 H, 6-H), 2,39 (s, 3 H, 4-OAc), 2,27 (s, 3 H, 10-OAc), 2,14 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,75 (s, 3 H, 19-Me), 1,45 (s, 3 H, 16-Me), 1,27 (s, 3 H, 17-Me), 0,91-0,99 (t, J = 8,4 Hz, 9 H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,56-0,68 (m, 6 H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199,4, 182,9, 171,0, 169,5, 165,2, 158,7, 156,3, 143,1, 134,7, 130,5, 129,4, 128,7, 127,4, 94,3, 84,4, 77,3, 77,1, 76,4, 72,8, 68,6, 60,8, 47,3, 45,2, 32,9, 22,3, 21,4, 20,8, 14,6, 10,3, 7,4, 5,3; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +72 (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

### Ejemplo 31

#### 7-TES-13,14-deshidro-bacatina III [14,1-d]-furan-2-ona

Una solución de derivado de 13-ceto-7-TES-bacatina [14,1-d]-3,4-deshidrofuran-2-ona (90 mg, 0,12 mmol) en EtOAc (10 ml) se hidrogena con Pd al 10%/C como catalizador (90 mg) durante 45 minutos. El catalizador se retira por filtración a través de Celite y después el disolvente se retira por evaporación y el residuo se purifica a través de una columna (sílice, EtOAc al 20→50% en ciclohexano), obteniendo el producto del título (67 mg, 75%) en forma de un sólido de color blanco. R<sub>f</sub> = 0,2 (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano); p.f. 235-236°C (EtOAc/hexano); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (d, J = 6,9 Hz, 2 H, Bz), 7,44-7,62 (m, 3 H, Bz), 6,43 (s, 1H, 10-H), 6,10 (d, J = 6,6 Hz, 1 H, 2-H), 4,98 (d, J = 5,9 Hz, 1 H, 5-H), 4,44 (dd, J = 6,6, 3,6 Hz, 1 H, 7-H), 4,17-4,39 (Abc, 2H, 20-H), 3,76 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, 3-H), 3,13-3,41 (Abc, 2 H, 21-H), 2,49-2,64 (m, 1 H, 6-H), 2,23 (s, 3 H, 4-OAc), 2,22 (s, 3 H, 10-OAc), 2,20 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,74 (s, 3 H, 19-Me), 1,27 (s, 3 H, 16-Me), 1,16 (s, 3 H, 17-Me), 0,90-0,98 (t, J = 8,1 Hz, 9 H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,56-0,68 (m, 6 H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201,5, 175,0, 170,1, 169,6, 164,9, 148,7, 136,8, 134,9, 133,8, 129,6, 128,8, 128,7, 102,2, 92,4, 84,1, 80,8, 76,1, 75,9, 72,2, 70,4, 58,4, 45,0, 39,6, 37,3, 32,0, 28,1, 21,3, 20,9, 19,6, 13,5, 10,0, 6,7, 5,3.

### Ejemplo 32

#### 7-TES-bacatina [14,1-d]-3,4-deshidrofuran-2-ona

Una solución de Bu<sub>4</sub>NBH<sub>4</sub> (180 mg, 0,7 mmol) en MeOH (10 ml) con agitación se enfría a -30°C y después se añade gota a gota a una solución de 7-TES-13-cetobacatina [14,1-d]-3,4-deshidrofuran-2-ona (200 mg, 0,28 mmol) en THF (1 ml). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se trata con ácido cítrico (180 mg) y se deja calentar a temperatura ambiente. Después de la adición de agua (10 ml), la mezcla se extrae con EtOAc (2 x 10 ml) y la fase orgánica se lava con agua (5 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20→30% en ciclohexano), obteniendo 7-TES-13,14-deshidro-bacatina [14,1-d]-furan-2-ona (103 mg, 52%) y el producto del título (52 mg, 26%) en forma de sólidos de color blanco.

R<sub>f</sub> = 0,15 (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (d, J = 6,9 Hz, 2 H, Bz), 7,40-7,63 (m, 3 H, Bz), 6,47 (s, 1 H, 21-H), 6,25 (s, 1H, 10-H), 6,12 (d, J = 8,1 Hz, 1 H, 2-H), 5,14 (m, 1 H, 13-H), 4,92 (d, J = 8,1 Hz, 1 H, 5-H), 4,55 (dd, J = 7,0, 3,6 Hz, 1 H, 7-H), 4,15-4,30 (Abc, 2H, 20-H), 4,07 (d, J = 8,0 Hz, 1 H, 3-H), 2,49-2,56 (m, 1 H, 6-H), 2,28 (s, 3 H, 4-OAc), 2,22 (s, 3 H, 10-OAc), 2,13 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,97 (m, 1 H, 6-H), 1,80 (s, 3 H, 19-Me), 1,35 (s, 3 H, 16-Me), 1,27 (s, 3 H, 17-Me), 0,90-0,99 (t, J = 8,1 Hz, 9 H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,58-0,65 (m, 6 H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

## Ejemplo 33

13-[*N*-Boc-*N*,*O*-(2,4-dimetoxibencilideno)- $\beta$ -isobutylisoserinoil]-7-TES-bacatina [14,1-*d*]-3,4-deshidrofuran-2-ona

5 Preparación de *N*-Boc-*N*,*O*-(2,4-dimetoxibencilideno)- $\beta$ -isobutylisoserina

Se disuelve sal sódica de *N*-Boc-*N*,*O*-(2,4-dimetoxibencilideno)- $\beta$ -isobutylisoserina (72 mg, 0,168 mmol) en agua (5 ml) y se añade a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml). Se añade gota a gota una solución acuosa de NaHSO<sub>4</sub> (2 M, 0,15 ml) para ajustar el pH a 3,0. Después de agitar durante unos minutos, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (5 ml) y con una solución saturada de NaCl (5 ml), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan, obteniendo el ácido libre (68 mg, 100%) en forma de un sólido de color blanco.

Esterificación

15 Se suspende 7-TES-13,14-deshidro-bacatina [14,1-*d*]-furan-2-ona (100 mg, 0,14 mmol) en tolueno (4 ml) y se añaden gota a gota *N*-Boc-*N*,*O*-(2,4-dimetoxibencilideno)- $\beta$ -isobutylisoserina (68 mg, 0,168 mmol) disuelta en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y después *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) (7 mg) y diciclohexilcarbodiimida (DCC) (35 mg, 0,168 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 3 horas, después se deja enfriar y se mantiene a temperatura ambiente hasta que se completa la precipitación del DCU. El precipitado se filtra (DCU) y se lava con tolueno (2 x 3 ml) y después el filtrado se lava con NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 ml), después con HCl 0,4 M (10 ml) para retirar DMAP y finalmente con NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 ml). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna (EtOAc al 20→30% en ciclohexano), obteniendo una primera fracción que contiene el producto del título (88 mg, 56%). R<sub>f</sub> = 0,55 (sílice, EtOAc al 20% en ciclohexano); p.f. 150-153°C (*i*Pr<sub>2</sub>O/EtP); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,97 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H, Bz), 7,42-7,60 (m, 3 H, Bz), 7,19-7,25 (m, 1H), 6,68 (s, 1H, 10-H), 6,46-6,54 (m, 2 H), 6,03 (s, 1 H), 5,98 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H, 2-H), 5,81 (s, 1H), 5,05-5,13 (m, 1 H, 4,91 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H, 5-H), 4,42 (m, 1 H, 7-H), 4,28 (s, 2H, 20-H), 3,95 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H, 3-H), 3,89 (s, 3 H, O-Me), 3,85 (s, 3 H, O-Me), 2,81 (s, 1 H, 13-H), 2,49-2,64 (m, 1 H, 6-H), 2,34 (s, 3 H, 4-OAc), 2,22 (s, 3 H, 10-OAc), 2,08 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,69 (s, 3 H, 19-Me), 1,27 (s, 3 H, 16-Me), 1,24 (s, 3 H, 17-Me), 1,03-1,13 (s, 9 H, N-Boc), 0,90-0,97 (t, *J* = 7,7 Hz, 9 H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,54-0,62 (m, 6 H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  203,5, 170,6, 170,2, 168,8, 164,5, 161,7, 159,1, 155,7, 139,0, 138,5, 133,9, 130,0, 129,6, 129,0, 128,7, 128,3, 127,8, 118,8, 104,3, 98,6, 90,0, 87,0, 84,3, 81,3, 80,8, 79,5, 75,0, 73,6, 72,9, 72,1, 67,7, 60,1, 58,9, 56,9, 55,4, 50,9, 50,1, 45,4, 43,7, 39,3, 38,3, 37,4, 29,7, 29,1, 28,2, 26,9, 25,5, 22,8, 22,6, 22,5, 21,1, 19,8, 15,9, 9,5, 6,8, 5,6; [a]<sub>D</sub><sup>20</sup> +44 (c 0,25, CHCl<sub>3</sub>).

35 Ejemplo 34

13-[*N*-Boc-*N*,*O*-(2,4-dimetoxibencilideno)- $\beta$ -isobutylisoserinoil]-bacatina [14,1-*d*]-3,4-deshidrofuran-2-ona

40 Una solución de 13-[*N*-Boc-*N*,*O*-(2,4-dimetoxibencilideno)- $\beta$ -isobutylisoserinoil]-7-TES-bacatina [14,1-*d*]-3,4-deshidrofuran-2-ona (63 mg, 0,056 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y piridina (3 ml) se agita en un recipiente de polietileno y se enfría a 0°C. Se añade lentamente una solución de HF-piridina (0,4 ml) y después la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se mantiene con agitación durante 24 horas, después se vierte en agua fría (10 ml) y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 ml). La fase orgánica se lava con NaHSO<sub>4</sub> 2 M a pH 2, después con NaHCO<sub>3</sub> al 5% (5 ml) y finalmente con una solución saturada de NaCl (5 ml). La mezcla se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retira por evaporación. El residuo se purifica por cromatografía en columna (EtOAc al 25→35% en ciclohexano), obteniendo el producto del título (45 mg, 80%) en forma de un sólido de color blanco. R<sub>f</sub> = 0,3 (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,95 (d, *J* = 7,5 Hz, 2 H, Bz), 7,43-7,59 (m, 3 H, Bz), 7,22-7,27 (m, 1H), 6,66 (s, 1H, 21-H), 6,51-6,54 (m, 2 H), 5,99 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H, 2-H), 5,84 (s, 1 H), 5,57 (s, 1H, 10-H), 5,05-5,13 (m, 1 H), 4,90 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H, 5-H), 4,70(=), 4,42 (m, 1 H, 7-H), 4,30-4,32 (ABc, 2H, 20-H), 3,89 (s, 3 H, O-Me), 3,86 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H, 3-H), 3,84 (s, 3 H, O-Me), 3,03 (s, 1 H, 13-H), 2,49-2,64 (m, 1 H, 6-H), 2,34 (s, 3 H, 4-OAc), 2,27 (s, 3 H, 10-OAc), 1,88 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,69 (s, 3 H, 19-Me), 1,27 (s, 3 H, 16-Me), 1,25 (s, 3 H, 17-Me), 1,07-1,12 (9 H, N-Boc). <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  205,6, 172,2, 171,2, 170,1, 169,0, 164,9, 162,1, 159,4, 155,6, 153,5, 139,2, 137,6, 134,3, 130,3, 129,3, 129,1, 128,5, 127,9, 119,0, 114,2, 104,6, 98,9, 90,5, 87,2, 84,7, 81,6, 81,2, 79,8, 76,8, 72,0, 68,3, 59,2, 58,4, 57,5, 55,9, 55,8, 44,0, 39,4, 38,1, 35,8, 30,0, 29,3, 28,5, 25,8, 23,2, 22,9, 22,8, 21,3, 20,8, 16,3, 9,5; [a]<sub>D</sub><sup>20</sup> +82 (c 0,9, CHCl<sub>3</sub>).

60 Ejemplo 35

13-[*N*-Boc- $\beta$ -isobutylisoserinoil]-bacatina [14,1-*d*]-3,4-deshidrofuran-2-ona

65 Una solución de derivado de 13-[*N*-Boc-*N*,*O*-(2,4-dimetoxibencilideno)- $\beta$ -isobutylisoserinoil]-bacatina [14,1-*d*]-3,4-deshidro-furan-2-ona (44 mg, 0,04 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) se enfría con agitación a 0°C. A la mezcla se le añade gota a gota una solución de cloruro de acetilo en metanol (0,01 M, 0,7 ml), que después se deja calentar a temperatura ambiente, comprobando la reacción por TLC: después de 18 horas, el producto de partida aún está parcialmente presente, así que se añade una cantidad adicional de solución de cloruro de acetilo (0,3 ml). Después de 3 horas, se añade una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (4 ml) y la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora. El residuo se

## ES 2 307 965 T3

purifica por cromatografía en columna (EtOAc al 25→35% en ciclohexano), obteniendo el producto del título (30 mg, 85%) en forma de un sólido de color blanco.  $R_f$  = 0,2 (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano); p.f. 149-154°C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPR}_2\text{O}$ );  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 2 H, Bz), 7,42-7,60 (m, 3 H, Bz), 6,16 (s, 1H, 21-H), 5,99 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1 H, 2-H), 5,57 (s, 1H, 10-H), 4,90 (dd,  $J$  = 3,7, 6,2 Hz, 1 H, 5-H), 4,77 (d,  $J$  = 10,2 Hz, 1 H, NH), 4,30-4,47 (m, 4 H, 2'-H, 7-H, 20-H, 3'-H), 3,81 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1 H, 3-H), 3,00 (s, 1H, 13-H), 2,49-2,61 (m, 1 H, 6-H), 2,45 (s, 3 H, 4-OAc), 2,27 (s, 3 H, 10-OAc), 1,84-1,97 (m, 1H, 6-H), 1,83 (s, 3 H; 18-Me), 1,69 (s, 3 H, 19-Me), 1,44 (s, 9 H, N-Boc), 1,27 (s, 3 H, 16-Me), 1,24 (s, 3 H, 17-Me), 1,01-1,07 (m, 8 H);  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205,4, 172,0, 171,6, 171,3, 170,0, 164,8, 156,1, 154,8, 139,7, 136,3, 134,0, 130,3, 128,9, 128,4, 115,5, 90,1, 84,6, 81,2, 81,0, 77,8, 76,7, 73,3, 71,9, 68,1, 58,3, 57,4, 51,2, 42,3, 39,1, 38,1, 35,7, 29,9, 29,1, 28,5, 25,0, 23,4, 23,3, 22,4, 21,2, 20,6, 16,4, 9,3.

### Ejemplo 36

#### 13-Carboxi-7-TES-13,14-deshidro-bacatina

Una solución de 13-ceto-7-TES-bacatina (150 mg, 0,21 mmol) en THF anhidro (5 ml) y DMPU (1 ml) con agitación se enfría a -70°C en atmósfera de nitrógeno. Se añade gota a gota *tert*-butoxido potásico (0,54 ml, 1 M en THF, 0,54 mmol) y la mezcla se mantiene con agitación a -65°C durante 45 minutos y después se le añade ClCOOEt (31 l, 0,31 mmol), comprobando la reacción por TLC: después de 2 h y 30 min, a la mezcla se le añade gota a gota ácido acético (0,05 ml, al 40% en THF), que después se calienta a temperatura ambiente. Después de la dilución con una solución saturada de NaCl (5 ml), la mezcla de reacción se extrae con EtOAc (2 x 5 ml) y la fase orgánica se lava con una solución saturada de NaCl (5 ml), se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 1→5% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), obteniendo el producto del título (136 mg, 82%).

$R_f$  = 0,55 (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 2 H, Bz), 7,45-7,62 (m, 3 H, Bz), 6,45 (s, 1H, 10-H), 5,83 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1 H, 2-H), 5,38 (s, 1 H, 14-H), 4,98 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1 H, 5-H), 4,46 (dd,  $J$  = 6,9, 3,7 Hz, 1 H, 7-H), 4,16-4,35 (m, 4 H, 20-H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,76 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1 H, 3-H), 2,47-2,62 (m, 1 H, 6-H), 2,28 (s, 3 H, 4-OAc), 2,20 (s, 3 H, 10-OAc), 2,04 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,72 (s, 3 H, 19-Me), 1,46 (s, 3 H, 16-Me), 1,37 (s, 3 H, 17-Me), 1,33 (m, 3 H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 0,90-0,98 (t,  $J$  = 8,7 Hz, 9 H, Si ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>), 0,57-0,65 (m, 6 H, Si ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201,5, 170,3, 169,3, 166,5, 153,0, 151,2, 136,9, 134,6, 133,7, 130,0, 129,3, 128,6, 119,1, 84,0, 80,6, 80,5, 75,3, 73,0, 72,2, 65,3, 58,3, 44,8, 41,0, 37,2, 27,6, 21,7, 21,0, 18,9, 14,2, 13,5, 10,0, 6,8, 5,3.

### Ejemplo 37

#### 13-carbobenciloxi-7-TES-13,14-deshidro-bacatina III

Una solución de 13-ceto-7-TES-bacatina III (150 mg, 0,21 mmol) en THF anhidro (5 ml) y DMPU (1 ml) con agitación se enfría a -70°C en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se le añade gota a gota *tert*-butoxido potásico (0,54 ml, 1 M en THF, 0,54 mmol), que se mantiene con agitación a -65°C durante 45 minutos y después se le añade ClCOOCH<sub>2</sub>Ph (49  $\mu\text{l}$ , 0,31 mmol), comprobando la reacción por TLC: después de 2 h y 30 min a la reacción se le añade ácido acético (0,05 ml, al 40% en THF), que se deja calentar a temperatura ambiente. Después de la dilución con una solución saturada de NaCl (5 ml), la mezcla de reacción se extrae con EtOAc (2 x 5 ml) y la fase orgánica se lava con una solución saturada de NaCl (5 ml), se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 1→3% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), obteniendo el producto del título (117 mg, 67%).

$R_f$  = 0,6 (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 2 H, Bz), 7,37-7,62 (m, 8 H, Bz, Ar), 6,44 (s, 1H, 10-H), 5,83 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1 H, 2-H), 5,39 (s, 1 H, 14-H), 5,25 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4,97 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H, 5-H), 4,45 (dd,  $J$  = 7,0, 3,7 Hz, 1H, 7-H), 4,15-4,30 (Abc, 2H, 20-H), 3,74 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1 H, 3-H), 2,47-2,62 (m, 1 H, 6-H), 2,25 (s, 3 H, 4-OAc), 2,20 (s, 3 H, 10-OAc), 2,01 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,72 (s, 3 H, 19-Me), 1,44 (s, 3 H, 16-Me), 1,28 (s, 3 H, 17-Me), 0,90-0,98 (t,  $J$  = 8,7 Hz, 9 H, Si ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>), 0,57-0,65 (m, 6 H, Si ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201,5, 170,3, 169,3, 166,5, 153,0, 151,3, 137,0, 134,5, 133,7, 130,1, 129,3, 129,0, 128,8, 128,7, 128,6, 119,1, 84,0, 80,6, 80,5, 76,3, 75,3, 73,0, 72,2, 70,7, 58,3, 44,8, 41,0, 37,2, 27,7, 21,7, 21,0, 18,9, 13,5, 10,0, 6,8, 5,3.

### Ejemplo 38

#### 1,14-Sulfito de 14-hidroxi-13-ceto-7-TES-bacatina III

Una solución de 14-hidroxi-13-ceto-7-TES-bacatina (300 mg, 0,42 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (3 ml) se añade gota a gota a una solución de  $\text{SOCl}_2$  (0,092 ml, 1,26 mmol) y trietilamina (0,35 ml, 2,52 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (6 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se mantiene con agitación durante 20 minutos, después se vierte en hielo-agua (10 ml) y la fase orgánica separada se lava con agua (10 ml), se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 10→20% en ciclohexano), obteniendo los dos isómeros de sulfito A (86 mg, 27%) y B (201 mg, 63%) en forma de sólidos de color amarillo.

## ES 2 307 965 T3

*Isómero A* -  $R_f = 0,65$  (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2 H, Bz), 7,44-7,65 (m, 3 H, Bz), 6,59 (s, 1H, 10-H), 6,16 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1 H, 2-H), 5,16 (s, 1 H, 14-H), 4,92 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H, 5-H), 4,50 (dd,  $J = 6,6, 3,6$  Hz, 1 H, 7-H), 4,12-4,38 (Abc, 2H, 20-H), 3,99 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1 H, 3-H), 2,49-2,64 (m, 1 H, 6-H), 2,25 (s, 3 H, 4-OAc), 2,23 (s, 3 H, 10-OAc), 2,19 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,71 (s, 3 H, 19-Me), 1,39 (s, 3 H, 16-Me), 1,15 (s, 3 H, 17-Me), 0,91-0,99 (t,  $J = 8,7$  Hz, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 0,58-0,66 (m, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ); EM: 760 M/Z.

*Isómero B* -  $R_f = 0,60$  (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H, Bz), 7,49-7,68 (m, 3 H, Bz), 6,55 (s, 1H, 10-H), 6,13 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1 H, 2-H), 4,92 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H, 5-H), 4,90 (s, 1 H, 14-H), 4,50 (dd,  $J = 6,3, 4,0$  Hz, 1 H, 7-H), 4,12-4,37 (Abc, 2H, 20-H), 3,91 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1 H, 3-H), 2,49-2,64 (m, 1 H, 6-H), 2,26 (s, 3 H, 4-OAc), 2,25 (s, 3 H, 10-OAc), 2,21 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,75 (s, 3 H, 19-Me), 1,35 (s, 6 H, 16,17-Me), 0,91-0,99 (t,  $J = 8,7$  Hz, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 0,58-0,66 (m, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ); EM: 760 M/Z.

### Ejemplo 39

#### 1,14-Sulfato de 14-hidroxi-13-ceto-7-TES-bacatina III

*Procedimiento A*: una solución de 14-hidroxi-13-ceto-7-TES-bacatina III (300 mg, 0,42 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (3 ml) se añade gota a gota a una solución de  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (0,1 ml, 1,26 mmol) y trietilamina (0,35 ml, 2,52 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (6 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se mantiene con agitación durante 20 minutos, después se vierte en hielo-agua (10 ml) y la fase orgánica separada se lava con agua (10 ml), se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 10→20% en ciclohexano), obteniendo el producto del título (145 mg, 45%) y un producto menos polar (53 mg) en forma de sólidos de color amarillo.

*Procedimiento B*: una solución de 1,14-sulfato de 14-hidroxi-13-ceto-7-TES-bacatina III (isómero B) (91 mg, 0,12 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (2 ml) y  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 ml) se enfría a  $0^\circ\text{C}$  y después se le añaden secuencialmente  $\text{RuCl}_3$  (1 mg),  $\text{NaIO}_4$  (38 mg, 0,18 mmol) y finalmente agua (3 ml): la mezcla de reacción se vuelve oscura, se agita durante 15 minutos y después se vierte en éter etílico (10 ml) y las dos fases se separan. La fase acuosa se extrae con éter etílico (5 ml) y las fases orgánicas combinadas se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporan para obtener el producto del título (90 mg, 97%).

$R_f = 0,65$  (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2 H, Bz), 7,46-7,65 (m, 3 H, Bz), 6,59 (s, 1H, 10-H), 6,18 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1 H, 2-H), 5,10 (s, 1 H, 14-H), 4,92 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H, 5-H), 4,47 (dd,  $J = 6,9, 3,7$  Hz, 1 H, 7-H), 4,08-4,38 (Abc, 2H, 20-H), 3,88 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1 H, 3-H), 2,49-2,64 (m, 1 H, 6-H), 2,31 (s, 3 H, 4-OAc), 2,27 (s, 3 H, 10-OAc), 2,24 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,70 (s, 3 H, 19-Me), 1,44 (s, 3 H, 16-Me), 1,36 (s, 3 H, 17-Me), 0,91-0,99 (t,  $J = 8,4$  Hz, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 0,58-0,66 (m, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ).

### Ejemplo 40

#### 14 $\beta$ -hidroxi-2-debenzoil-2-*m*-metoxibenzoil-7-TES-13-cetobacatina III

Una solución 1 M en THF de *t*-BuOK (2,5 ml, 0,86 mmol) enfriada a  $-50^\circ\text{C}$  se añade gota a gota a una solución de 2-debenzoil-2-*m*-metoxibenzoil-7-TES-13-cetobacatina III (670 mg, 0,96 mmol) en THF anhidro (9 ml) y DMPU (2 ml), enfriada a  $-50^\circ\text{C}$ . La solución se mantiene con agitación a  $-60^\circ\text{C}$  durante 45 minutos y después se le añade gota a gota una solución de ( $\pm$ )-canforsulfoniloxaziridina (440 mg, 2 mmol) en THF anhidro (2 ml). La mezcla se agita durante 3 horas a  $-60^\circ\text{C}$  y después se trata con una solución al 10% de ácido acético glacial en THF anhidro (2 ml). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y después se extrae con DCM (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El producto en bruto se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,58-0,66 (m, 6H,  $\text{Si}-\text{CH}_2$ ); 0,91-0,99 (t,  $J = 8,7$ , 9H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,24 (s, 3H, 17-Me); 1,28 (s, 3H, 16-Me); 1,75 (s, 3H, 19-Me); 1,83-2,05 (m, 1H, 6-H); 2,14 (s, 3H, 18-Me); 2,24 (s, 3H, 10-OAc); 2,26 (s, 3H, 4-OAc); 2,46-2,61 (m, 1H, 6-H); 3,64 (s, 1H, 1-OH); 3,73 (d,  $J = 1,8$ , 1H, 14-OH); 3,87 (d,  $J = 6,9$ , 1H, 3-H); 4,14 (d,  $J = 1,8$ , 1H, 14-H); 4,31 (s, 2H, 20-H); 4,49 (dd,  $J = 10,7, 6,6$ , 1H, 7-H); 4,93 (d,  $J = 7,3$ , 1H, 5-H); 5,89 (d,  $J = 7,0$ , 1H, 2-H); 6,53 (s, 1H, 10-H); 7,54 (2', 1 H, m), 7,13 (4', 1 H, dd, 7,9, 3,0), 7,36 (5', 1 H, t, 7,9 Hz), 7,61 (6', 1 H, d 7,9), 3,85 (OMe, 3 H, s).

### Ejemplo 41

#### 1,14-Carbonato de 14 $\beta$ -hidroxi-2-debenzoil-2-*m*-metoxibenzoil-7-TES-13-cetobacatina III

Una solución de 14 $\beta$ -hidroxi-2-debenzoil-2-*m*-metoxibenzoil-7-TES-13-cetobacatina III (12,2 g) en DCM anhidro (50 ml) y piridina (16 ml) se añade gota a gota a una solución al 20% de fosgeno en DCM (45 ml, 5 equiv.) a  $-10^\circ\text{C}$ . Después de 2 horas, se añade gota a gota una solución acuosa al 5% de  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml). La fase acuosa se extrae de nuevo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El producto de reacción en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM-EtOAc = 50:1) para dar el compuesto deseado con un rendimiento del 95%.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,58-0,66 (m, 6H,  $\text{Si}-\text{CH}_2$ ); 0,91-

## ES 2 307 965 T3

0,99 (t,  $J = 8,7$ , 9H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,21 (s, 3H, 17-Me); 1,39 (s, 3H, 16,-Me); 1,75 (s, 3H, 19-Me); 1,86-2,13 (m, 1H, 6-H); 2,22 (s, 3H, 18-Me); 2,25 (s, 3H, 10-OAc); 2,26 (s, 3H, 4-OAc); 2,48-2,63 (m, 1H, 6-H); 3,83 (d,  $J = 7,0$ , 1H, 3-H); 4,30 (ABc, 2H, 20-H); 4,49 (dd,  $J = 11,0$ , 7,0, 1H, 7-H); 4,81 (s, 1H, 14-H); 4,93 (d,  $J = 7,3$ , 1H, 5-H); 6,15 (d,  $J = 7,0$ , 1H, 2-H); 6,54 (s, 1H, 10-H); 7,54 (2', 1 H, m), 7,13 (4', 1 H, dd, 7,9, 3,0), 7,36 (5', 1 H, t, 7,9 Hz), 7,61 (6', 1 H, d 7,9), 3,85 (OMe, 3 H, s).

### Ejemplo 42

#### 1,14-Carbonato de 14 $\beta$ -hidroxi-2-debenzoil-2-m-metoxibenzoil-7-TES-bacatina III

Una suspensión de borohidruro de tetraetilamonio (12 equiv.) en metanol absoluto (10 ml) se enfría a  $-50^\circ\text{C}$  y se añade a una solución de 1,14-carbonato de 14 $\beta$ -hidroxi-2-debenzoil-2-m-metoxibenzoil-7-TES-13-cetobacatina III (0,5 g, 0,6 mmol) en metanol (10 ml). Después de que desaparezca del material de partida (8 h); la reacción se trata con ácido cítrico y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El material en bruto resultante se purifica por cromatografía para dar el compuesto deseado con un rendimiento del 60%.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,58-0,66 (m, 6H,  $\text{Si-CH}_2$ ); 0,91-0,99 (t,  $J = 8,7$ , 9H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,16 (s, 3H, 17-Me); 1,28 (s, 3H, 16,-Me); 1,74 (s, 3H, 19-Me); 1,85-2,14 (m, 1H, 6-H); 2,06 (s, 3H, 18-Me); 2,21 (s, 3H, 10-OAc); 2,33 (s, 3H, 4-OAc); 2,47-2,65 (m, 1H, 6-H); 3,74 (d,  $J = 7,4$ , 1H, 3-H); 4,12-4,35 (m, 2H, 20-H); 4,49 (dd,  $J = 10,3$ , 6,6, 1H, 7-H); 4,82 (d, 1H, 14-H); 4,99 (d,  $J = 7,3$ , 1H, 5-H); 5,00-5,03 (m, 1H, 13-H); 6,11 (d,  $J = 7,4$ , 1H, 2-H); 6,45 (s, 1H, 10-H); 7,54 (2', 1 H, m), 7,13 (4', 1 H, dd, 7,9, 3,0), 7,36 (5', 1 H, t, 7,9 Hz), 7,61 (6', 1 H, d 7,9), 3,85 (OMe, 3 H, s).

### Ejemplo 43

#### 1,14-Carbonato de 13-[N-Boc-N,O-(2,4-dimetoxibencilideno)-b-isobutylisoserinoil]-14 $\beta$ -hidroxi-2-debenzoil-2-m-metoxi-benzoil-7-TES-bacatina III

El producto se obtiene a partir de 1,14-carbonato de 14 $\beta$ -hidroxi-2-debenzoil-2-m-metoxibenzoil-7-TES-bacatina III siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33.  $^1\text{H}$  RMN: ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  6,17, (H2, d, 8,5 Hz), 3,78, (H3, d, 8,3 Hz), 4,95, (H5, dd, 9,5, 1,1 Hz), 2,54, (H6 $\alpha$ , m), 1,90, (H6 $\beta$ , m), 3,96, (H7, d, 6,7 Hz), 6,51, (H10, s), 6,49, (H13, m), 4,87, (H14, d, 6,8 Hz), 1,40, (H16, s), 1,35, (H17, s), 2,18, (H18, s), 1,76, (H19, s), 4,29, (H20 $\alpha$ , Sistema AB, 22,6, 8,3 Hz), 6,51, (H2', m), 7,29, (H3', m), 1,65, (H4', m), 1,88, (H5', m), 1,12, (H6', d, 6,3 Hz), 1,12, (H7', d, 6,3 Hz), 2,34, (4 Ac, s), 2,24, (10 Ac, s), 1,40, (Boc, s), 8,06, 6,51, (2,4-diMeOPhCH, m), 3,91, (MeO Ph, s), 3,86, (MeO Ph, s), 2,81, (OH, s a), 1,56, (OH, s a), 0,97, ( $\text{CH}_3\text{Tes}$ , t, 8,1), 0,62, ( $\text{CH}_2\text{Tes}$ , c, 8,1 Hz), 7,54 (2', 1 H, m), 7,13 (4', 1 H, dd, 7,9, 3,0), 7,36 (5', 1 H, t, 7,9 Hz), 7,61 (6', 1 H, d 7,9), 3,85 (OMe, 3 H, s).

### Ejemplo 44

#### 1,14-Carbonato de 13-[N-Boc-N,O-(2,4-dimetoxibencilideno)- $\beta$ -isobutylisoserinoil]-14 $\beta$ -hidroxi-2-debenzoil-2-m-metoxi-benzoilbacatina III

El producto se obtiene a partir de 1,14-carbonato de 13-[N-Boc-N,O-(2,4-dimetoxibencilideno)- $\beta$ -isobutylisoserinoil]-14 $\beta$ -hidroxi-2-debenzoil-2-m-metoxibenzoil-7-TES-bacatina III siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 34.  $^1\text{H}$  RMN: ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  6,16 (H2, d, 7,5 Hz), 3,78 (H3, d, 7,4 Hz), 4,98 (H5, dd 9,5, 2,2 Hz), 2,59 (H6 $\alpha$ , ddd 15,0, 9,8, 6,4 Hz), 1,94 (H6 $\beta$ , ddd 14,9, 11,4, 2,7 Hz), 4,48 (H7, dd 10,9, 6,5 Hz), 6,34 (H10, s), 6,52 (H13, m), 4,87 (H14, d 6,7 Hz), 1,40 (H16, s), 1,33 (H17, s), 2,05 (H18, s), 1,76 (H19, s), 4,33 (H20 $\alpha$ , d 8,3), 4,27 (H20 $\beta$ , d 8,3 Hz), 6,53 (H2', m), 7,29 (H3', m), 1,65-1,88 (H4', m), 1,77 (H5', m), 1,11 (H6', d 6,2 Hz), 1,11 (H7', d 6,2 Hz), 2,30 (4 Ac, s), 2,34 (10 Ac, s), 1,40 (Boc, s), 6,51-6,57 (2,4-diMeOPhCH, m), 3,91 (MeO Ph, s), 3,86 (MeO Ph, s), 2,81 (OH, s a) 7,54 (2', 1 H, m), 7,13 (4', 1 H, dd, 7,9, 3,0), 7,36 (5', 1 H, t, 7,9 Hz), 7,61 (6', 1H, d 7,9), 3,85 (OMe, 3 H, s).

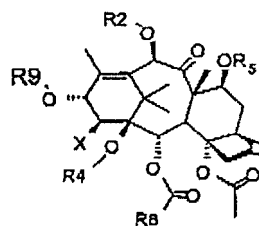
### Ejemplo 45

#### 1,14-Carbonato de 13-(N-Boc-13-isobutylisoserinoil)-14 $\beta$ -hidroxi-2-debenzoil-2-m-metoxibenzoilbacatina III

El producto se obtiene a partir de 1,14-carbonato de 13-[N-Boc-N,O-(2,4-dimetoxibencilideno)- $\beta$ -isobutylisoserinoil]-14 $\beta$ -hidroxi-2-debenzoil-2-m-metoxibenzoil-7-TES-bacatina III siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 35.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,09 (2, 1 H, d, 7,3 Hz), 3,68 (3, 1 H, d, 7,4 Hz), 4,93 (5, 1 H, dd, 9,7, 2,5 Hz), 2,52 (6 $\alpha$ , 1 H, ddd, 14,8, 9,8, 6,9 Hz), 1,86 (6 $\beta$ , 1 H, m), 4,37 (7, 1 H, m), 6,25 (10, 1 H, s), 6,44 (13, 1 H, d, ancho, 6,9 Hz), 4,83 (14, 1 H, d, 6,9 Hz), 1,26 (16, 3 H, s), 1,33 (17, 3 H, s), 1,88 (18, 3 H, d, 1,6 Hz), 1,70 (19, 3 H, s), 4,32 (20a, 1 H, d, 8,3 Hz), 4,20 (20b, 1 H, d, 8,3 Hz), 2,46 (4- $\text{CO}_2\text{CH}_3$ , 3 H, s), 2,23 (10- $\text{CO}_2\text{CH}_3$ , 3 H, s), 4,30 (2', 1 H, dd, 6,4, 3,2 Hz), 4,08 (3', 1 H, m), 1,21 (4'a, 1 H, m), 1,43 (4'b, 1 H, m), 1,68 (5', 1 H, m), 0,96 (6'a, 3 H, d, 6,3 Hz), 0,95 (6'b, 3 H, d, 6,3 Hz), 1,34 (Boc, 9 H, s), 4,73 (NH, 1 H, d, 9,8, Hz), 7,54 (2'', 1 H, m), 7,13 (4'', 1 H, dd, 7,9, 3,0), 7,36 (5'', 1 H, t, 7,9 Hz), 7,61 (6'', 1 H, d 7,9), 3,85 (OMe, 3 H, s).

REIVINDICACIONES

1. Los compuestos de fórmula III



III

en la que

X es -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-R<sub>3</sub>, =CH-R<sub>8</sub> o -O-R<sub>3</sub> cuando R<sub>6</sub> es distinto de fenilo.

R<sub>2</sub> es hidrógeno o acilo;

R<sub>3</sub> es alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o, tomado junto con R<sub>4</sub>, forma un grupo carbonilo, tiocarbonilo, SO o SO<sub>2</sub>;

R<sub>4</sub> es hidrógeno o, tomado junto con R<sub>3</sub> o R<sub>8</sub>, forma los grupos especificados en las definiciones respectivas de R<sub>3</sub> y R<sub>8</sub>;

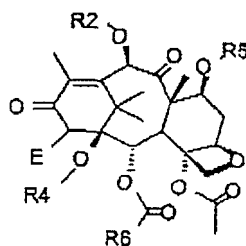
R<sub>5</sub> es hidrógeno o un grupo protector de alcohol;

R<sub>6</sub> es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, con la condición de que sea distinto de fenilo cuando X = OR<sub>3</sub>;

R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o, tomado junto con R<sub>4</sub>, forma un grupo carbonilo;

R<sub>9</sub> es un grupo acilo o hidroxiaminoacilo.

2. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula III a partir de compuestos de fórmula II



II

en la que

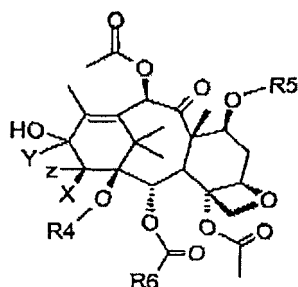
E es -N<sub>3</sub>, -NH-R<sub>3</sub>, =CH-R<sub>8</sub> o -O-R<sub>3</sub> cuando R<sub>6</sub> es distinto de fenilo.

y R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> son como se han definido en la reivindicación 1.

comprendiendo el procedimiento:

a) reducción del carbonilo C13 para dar compuestos de fórmula VII





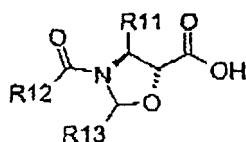
VII

en la que

X es  $-O-R_3$ ,  $-N_3$ ,  $-NH-R_3$ ,  $-CH_2-R_8$ ;

Y y Z son hidrógeno o, cuando X es  $-CH_2-R_8$ , se toman juntos para formar un doble enlace;  
y los otros grupos son como se han definido anteriormente;

b) esterificación en la posición 13 con derivados de ácidos de fórmula IX



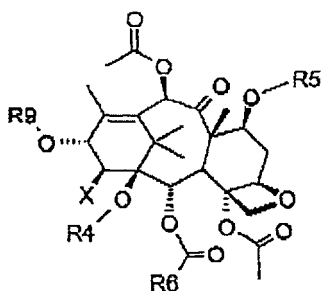
IX

en la que

$R_{11}$  y  $R_{13}$ , que pueden ser iguales o diferentes, son alquilo  $C_1-C_6$ , arilo o heteroarilo;

$R_{12}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , arilo, heteroarilo o alcoxi  $C_1-C_4$ ;

para dar compuestos de fórmula VIII



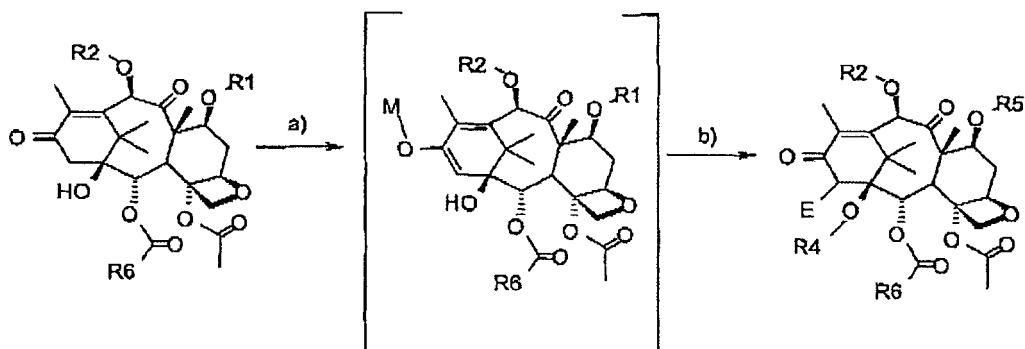
VIII

en la que

$R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_9$  y X son como se han definido anteriormente;

c) escisión opcional de los grupos protectores.

3. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula II a partir de



compuestos de fórmula I,

I

IV

II

en la que

R<sub>1</sub> es un grupo protector de alcohol;

R<sub>2</sub> es un grupo acilo o un grupo protector de alcohol;

E es -OH, -O-R<sub>3</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-R<sub>3</sub>, -NH-NH<sub>2</sub>, -NH-N=N-Ts, -NH-N=N-Boc, -N(CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>)NHCO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, =CH-R<sub>8</sub>;

Ts es *p*-toluenosulfonilo;

R<sub>3</sub> es alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o, tomado junto con R<sub>4</sub>, forma un grupo carbonilo, tiocarbonilo, SO o SO<sub>2</sub>;

R<sub>4</sub> es hidrógeno o, tomado junto con R<sub>3</sub> o R<sub>8</sub>, forma los grupos especificados en las definiciones respectivas de R<sub>3</sub> y R<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno o un grupo protector de alcohol;

R<sub>6</sub> es arilo, arilo sustituido, heteroarilo;

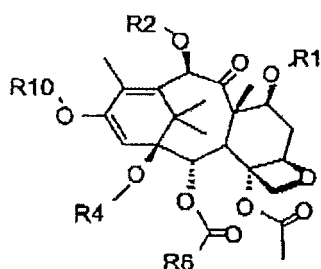
R<sub>7</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo o arilalquilo.

R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o, tomado junto con R<sub>4</sub>, forma un grupo carbonilo.

comprendiendo el procedimiento:

a) tratar la 13-cetobacatina 7-protégida de fórmula I con bases para formar un intermedio de enolato de fórmula IV;

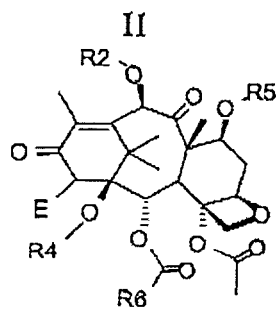
b) inactivar el enolato IV con un electrófilo adecuado que puede convertirse en un grupo E o con un agente de acilación, alquilación o sililación para dar compuestos de fórmula V



V

en la que R<sub>10</sub> es un grupo alquilo, acilo o sililo, que después puede convertirse en los compuestos II.

4. Los compuestos de fórmula II



en la que

E, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son como se han definido en la reivindicación 3.