



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 285 967**

⑤1 Int. Cl.:
C07D 305/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨6 Número de solicitud europea: **01924282 .5**
⑨6 Fecha de presentación : **23.03.2001**
⑨7 Número de publicación de la solicitud: **1383754**
⑨7 Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2004**

⑤4 Título: **Método de producción de derivados de taxano.**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.06.2011

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.06.2011

⑦3 Titular/es: **SCINOPHARM TAIWAN, Ltd.**
1, Nan-Ke 8th Road
Tainan Science-Based Industrial Park
Tainan County 741, TW

⑦2 Inventor/es: **Schloemer, George;**
Chen, Yung-Fa;
Lin, Chien Hsin y
Daniewski, Wlodzimierz

⑦4 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Método de producción de derivados de taxano

ANTECEDENTES DE LA INVENCION**1. Campo de la Invención**

5 La presente invención se refiere a un nuevo método de producción semisintético del fármaco contra el cáncer Paclitaxel. El método emplea un método único para obtener derivados insaturados mediante la utilización de oxazoles activados que pueden ser posteriormente hidrolizados para dar lugar a derivados de taxano útiles en un procedimiento de reordenación oxidativa que produce Paclitaxel. El método tiene el potencial de ser útil en la síntesis de una variedad de nuevos derivados de taxano.

10 2. Descripción de la Técnica Relacionada

La semisíntesis de taxanos a partir de 10-desacetil bacatina III ("10-DAB-III") ha sido perseguida activamente durante varios años. La primera síntesis fue demostrada por Green y col.¹, pero era ineficaz en cuanto a que se utilizó un gran exceso de la costosa cadena lateral, se obtuvieron bajos rendimientos y la epimerización de la posición 2' era un problema. Holton y col.² demostraron una síntesis más eficaz utilizando derivados de amida cíclicos. Esta síntesis está siendo utilizada comercialmente por Bristol-Myers Squibb. Rhone-Poulenc Rorer presentó una síntesis eficaz de taxotere y Paclitaxel empleando derivados de acetal cíclicos específicos³. Finalmente, Bristol-Myers demostró una síntesis eficaz utilizando derivados de oxazolina⁴. Otras síntesis diversas han sido descritas pero son de menor valor. Aunque varias de las rutas anteriores son bastante eficaces, no permiten la formación fácil de otros derivados de taxano a partir de un producto intermedio común superior como es el caso de nuestra síntesis. La amida de cadena lateral específica debe ser formada al comienzo de la síntesis.

Los presentes inventores buscaron un método que produjera una variedad de derivados de taxano útiles a partir de un producto intermedio común. Nuestro interés inicial fue provocado por un método publicado por Kingston y col.⁵. Se pensó que si pudiéramos descubrir un nuevo método eficaz para producir estos productos intermedios, seríamos capaces de desarrollar una síntesis comercial capaz de producir varios taxanos valiosos. La presente invención cumple nuestro objetivo. Igualmente, hemos encontrado que las condiciones de Kingston son bastante ineficaces y hemos tenido que modificar considerablemente las mismas para obtener los resultados deseados.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se ha inventado un método de producción eficaz de Paclitaxel. El método implica la producción de un derivado fenilisoserina único que se hace posteriormente reaccionar con un derivado de Bacatina III bloqueado adecuadamente para producir un sustrato taxano que puede ser transformado en Paclitaxel y en otros derivados de taxano potencialmente útiles. La invención se describe con más detalle a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES ACTUALMENTE PREFERIDAS

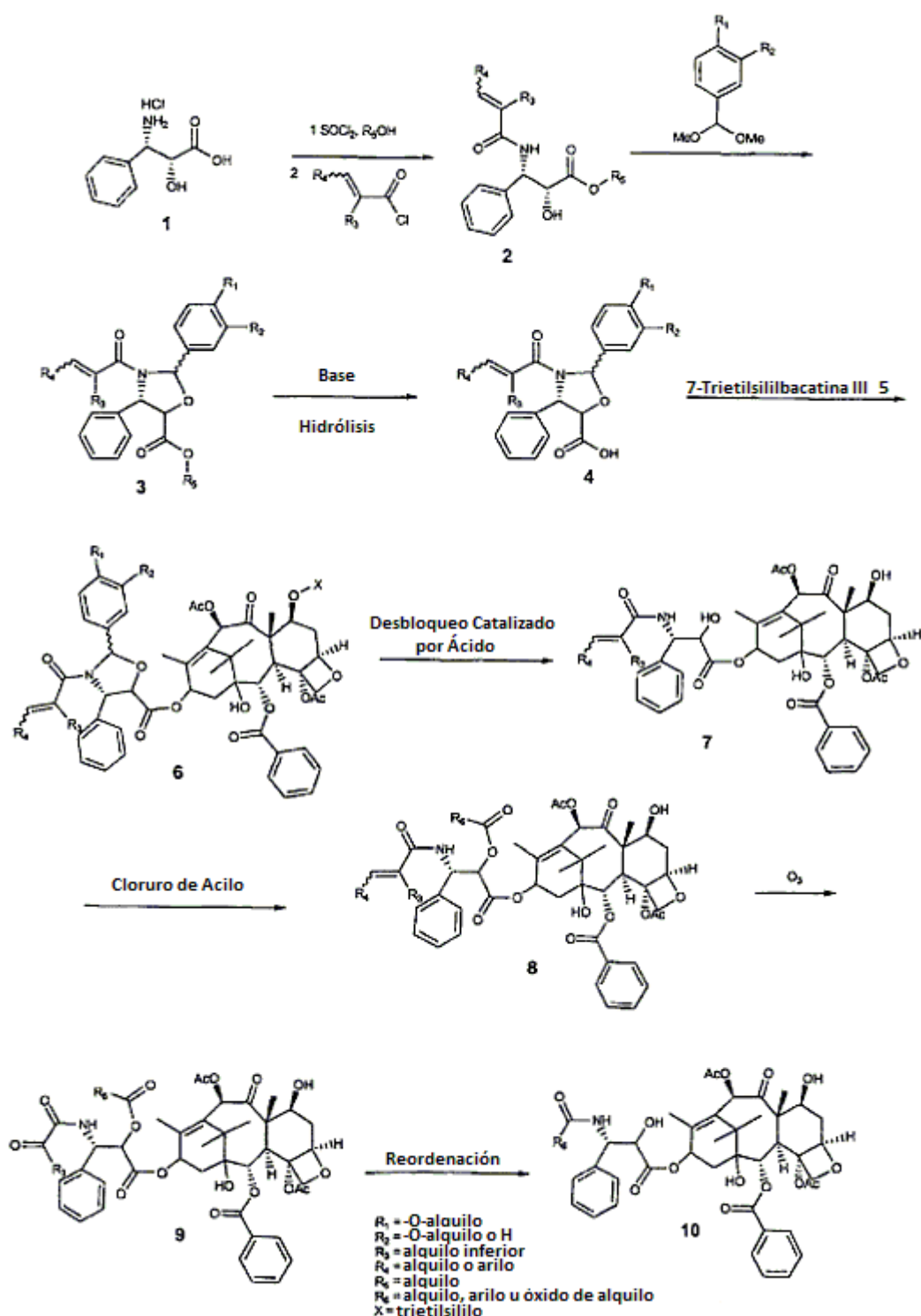
Inicialmente, se produce una amida α,β -insaturada de la 2R,3S-fenilisoserina por la reacción de 2R,3S-fenilisoserina HCl (**1**) con metanol y cloruro de tionilo para esterificar el grupo ácido y formar el éster de metilo. Este compuesto se hace reaccionar posteriormente con cloruro de α -metilcinamoilo bajo condiciones de básicas a neutras para producir la amida (**2**) como una sustancia cristalina. El compuesto **2** es ciclizado con un dimetil acetal de benzaldehído activado bajo catálisis ácida para formar el compuesto **3**. Un solvente adecuado es tolueno bajo reflujo atmosférico o bajo reflujo a presión reducida. Sin embargo, pueden utilizarse también otros solventes no reactivos capaces de eliminar el metanol. Se define un benzaldehído activado como aquél que contiene al menos un grupo metoxi liberador de electrones en el anillo y que es necesario para facilitar la hidrólisis en la etapa siguiente. El grupo funcional activado debe ser también capaz de proporcionar la formación del ácido de la cadena lateral y también la hidrólisis después del acoplamiento con el derivado de bacatina bloqueado sin una descomposición significativa de la estructura del taxano. Nosotros hemos descubierto que los benzaldehídos que contienen un grupo éter de alquilo en la posición 4 son adecuados, pero son incluso mejores los benzaldehídos que contienen dos grupos éter de alquilo. Se prefiere el grupo metoxi y el 3,4-dimetoxibenzaldehído ha demostrado ser el benzaldehído activado más adecuado. El compuesto **3** es hidrolizado con una base y acidificado para producir el ácido carboxílico (**4**) listo para el acoplamiento. Las condiciones de esta hidrólisis y de la etapa de acidificación deben ser seleccionadas para evitar la epimerización de la posición 2 del resto fenilisoserina o, en el caso del ácido, para evitar el corte del producto intermedio sensible oxazol. Son preferibles bases tales como los hidróxidos metálicos y se prefiere el hidróxido de litio. Los solventes adecuados son alcoholes y THF. La acidificación puede ser realizada utilizando una variedad de ácidos, pero se prefieren el ácido clorhídrico a un pH de 2 aproximadamente o el ácido cítrico.

La 10-desacetil bacatina III ("10-DAB") es obtenida de las agujas de *Taxus baccata* como recurso renovable. La posición 7 de este compuesto es protegida por un grupo protector tal como un éter de sililo. El grupo protector preferido es un éter de trietilsililo. El éter de trietilsililo puede ser unido mediante varios métodos conocidos tales como piridina TESCI o DMF/imidazol/TESCI. La 7-trietilsilil-10-desacetil bacatina III (7-TES-10-DAB III) es convertida posteriormente en 7-TESbacatina III (**5**) por acetilación del 10-hidroxilo. Esta acetilación puede ser realizada en piri-

dina con cloruro de acetilo o por desprotonación con alquil litio y acetilación con anhídrido acético. El compuesto **5** es ahora adecuado para el acoplamiento con el derivado ácido previamente mencionado (**4**).

El acoplamiento de **5** y **4** para producir el compuesto **6** puede ser llevado a cabo fácilmente empleando dicitclohexilcarbodiimida con DMAP. Los solventes adecuados son tolueno y acetato de etilo o solventes orgánicos similares. Las temperaturas adecuadas son desde 0°C hasta la temperatura de reflujo, sin embargo se prefiere una temperatura de 25-40°C. El compuesto **6** puede ser fácilmente aislado como una sustancia sólida. Los dos grupos bloqueantes deben ser ahora eliminados bajo condiciones ácidas. El grupo trietilsililo puede ser fácilmente eliminado, pero el grupo oxazol requiere activación para su eliminación. Sin grupos activantes, se observa principalmente una descomposición. Los solventes adecuados para esta reacción son alcohol o THF y se emplean catalizadores ácidos fuertes tales como cloruro de hidrógeno gaseoso, HCl acuoso o ácido trifluoroacético. Las temperaturas adecuadas para la reacción están entre 0°C y la temperatura de reflujo, pero se prefiere una temperatura de 0-40°C. El corte completo de los grupos bloqueantes tiene como resultado la formación del compuesto **7**. La posición 2' es benzoilada selectivamente utilizando una variedad de condiciones. Hemos encontrado que para esta conversión es particularmente adecuada la utilización de cloruro de benzoilo/trietilamina/hidrógeno carbonato de sodio en cloruro de metileno. Otras condiciones incluyen DCC/ácido benzoico en tolueno. Se forma el compuesto **8**. La síntesis se completa por el corte oxidativo de la olefina con ozono para producir el compuesto **9** que es posteriormente reordenado para dar Paclitaxel con condiciones similares a las indicadas por Kingston. La purificación del Paclitaxel resultante puede ser llevada a cabo fácilmente mediante un medio cromatográfico y cristalización.

Lo que sigue a continuación resume las etapas de reacción generales discutidas anteriormente.



Ejemplo 1

Síntesis de 7-Trietilsilil-bacatina III (Compuesto 5)

Se disolvieron 50 g (7,44 mmoles) de 7-TES-10-DAB III en 700 ml de THF y se enfriaron a -55°C . Se añadieron lentamente 80 ml de BuLi 1,1 M en hexano y la mezcla se agitó durante 60 minutos a -55°C . Se añadió lentamente anhídrido acético (22,5 g) y se agitó la mezcla durante 60 minutos a -55°C . Después de retirar el baño frío y de templar hasta temperatura ambiente, la extracción por la adición de 450 ml de agua y 1000 ml de acetato de etilo a

la mezcla de reacción dio lugar a una solución orgánica. La solución fue secada sobre sulfato de magnesio. La evaporación del solvente hasta que quedaron 70 ml de la solución y la adición de 150 ml de heptano dio lugar a un precipitado. La filtración produjo 46,5 g (87%) de 7-trietilsilil-bacatina III.

5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃COCD₃) δ: 0,64 (q, J = 7,9 Hz, 6H), 0,97 (t, J = 7,9 Hz, 9H), 1,09 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,78 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,19 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,95 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,53 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,89-5,02 (m, 2H), 5,68 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 8,12 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃COCD₃) δ: 5,5, 6,7, 10,0, 14,9, 20,4, 22,2, 26,6, 37,7, 43,2, 47,6, 58,7, 67,4, 72,9, 75,3, 76,2, 76,3, 78,0, 80,7, 84,2, 128,9, 130,3, 131,0, 132,5, 133,5, 145,6, 166,1, 169,2, 170,4, 202,4.

10 Ejemplo 2

Síntesis de (2R,3S) 2-hidroxi-3-(2'-metil-3'-fenil-prop-2'-enoilamino)-3-fenil-propionato de metilo (Compuesto 2)

15 Se agitaron ácido α-metilcinámico (45 g) y cloruro de tionilo (50 g) a 20-30°C. Después de 5 minutos, se añadieron 0,3 ml de DMF y se mantuvo la agitación a 20-30°C durante 1 hora para dar lugar a cloruro de α-metilcinamoilo bruto (solución A).

Se disolvieron 50 g de (2R,3S)-fenilisoserina·HCl en 750 ml de MeOH y posteriormente la mezcla fue enfriada a 0-5°C. Manteniendo la reacción a 0-5°C, se añadieron lentamente a la mezcla de reacción 82,5 g de cloruro de tionilo. Posteriormente, la reacción fue agitada durante 1 hora a 0-5°C (Solución B). A la solución B se añadieron 1 l de acetato de etilo y 900 ml de H₂O y se ajustó la acidez de esta mezcla a pH 8-9 mediante la adición de NaOH 3 N.

20 La Solución A (cloruro de α-metilcinamoilo) con una dilución de 250 ml de EA fue añadida a la solución B con agitación rápida y la temperatura fue mantenida a 0-5°C, durante lo cual el pH fue ajustado entre 8-9 mediante la adición de NaOH 3 N. Después de agitar durante 1 hora más, la mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo, secada sobre 35 g MgSO₄, el solvente eliminado bajo presión reducida para dar 53 g del Compuesto 2 (93%).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,10 (s, 3H), 3,04 (ancho, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,60 (s, 1H), 5,64 (d, J = 12 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,26-7,45 (m, 10H).

Ejemplo 3

Síntesis de (2S,3R) 2-hidroxi-3-(2'-metil-prop-2'-enoilamino)-3-fenil-propionato de metilo

El procedimiento es similar al procedimiento para la síntesis de (2R,3S) 2-hidroxi-3-(2'-metil-3'-fenil-prop-2'-enoilamino)-3-fenil-propionato de metilo, pero utilizando ácido metacrílico en lugar de ácido α-metilcinámico.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,95 (s, 3H), 3,18 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,55 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,56 (d, J = 8 Hz), 5,69 (s, 1H), 6,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,26-7,39 (m, 5H).

Ejemplo 4

Síntesis de (4S, 5R)-N-(α-metilcinamoil)- 2 - (3', 4'-dimetoxifenil)-4-fenil-5-oxazolidina carboxilato de metilo (Compuesto 3)

35 Un matraz de reacción conteniendo 11,76 g de 3,4-dimetoxibenzaldehído, 0,13 g de pTSA, 50 ml de tolueno y 9,29 g de ortoformato de trimetilo fue calentado a reflujo durante 30 minutos. El solvente fue eliminado de la mezcla de reacción bajo presión reducida (50°C, 40 mm Hg) durante 1 hora hasta que se eliminaron 50 ml del solvente. Posteriormente, se añadió tolueno (10 ml) a la mezcla y la mezcla fue posteriormente destilada bajo presión reducida (50°C, 40 mm Hg) durante 1 hora hasta que se eliminaron 20 ml de solvente. A la mezcla de reacción se añadieron 20 g del Compuesto 2, 0,56 g de pTSA y 120 ml de tolueno. La mezcla de reacción fue posteriormente calentada a reflujo durante 1 hora y posteriormente la mezcla de reacción fue enfriada hasta 30-40°C. El lavado de la mezcla con 30 ml de NaHCO₃ saturado, la eliminación de la capa acuosa y la eliminación del solvente orgánico bajo presión reducida dieron lugar a un residuo oleoso. Después de añadir acetato de etilo (60 ml) al residuo oleoso para disolver la mezcla, se añadieron 420 ml de hexano para formar un precipitado. Después de la filtración y el secado, se obtuvieron 25,3 g del Compuesto 3.

Espectros de RMN para la mezcla de dos diastereómeros:

50 RMN ¹H (400 MHz, CD₃COCD₃) δ: 1,31 (s, 3H; secundario), 1,90 (s, 3H; principal), 3,63 (s, 3H; principal), 3,70 (s, 3H; secundario), 3,76 (s, 3H; secundario), 3,83 (s, 3H; principal), 3,84 (s, 3H; secundario), 3,87 (s, 3H; principal), 4,75 (d, J = 6,0 Hz; secundario), 5,07 (d, J = 1,4 Hz, 1H; principal), 5,67 (d, J = 6,0 Hz, 1H; secundario), 5,71 (s, 1H; principal), 6,42 (s, 1H; principal), 6,67 (s, 1H; principal), 6,73 (s, 1H; secundario), 6,94-7,48 (m, 13H; mezcla).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃COCD₃ para el principal) δ: 15,2, 52,4, 55,4, 55,6, 64,3, 81,9, 91,6, 111,4, 111,6, 120,9,

127,7, 127,9, 128,2, 128,6, 128,9, 129,3, 131,0, 131,2, 133,9, 136,0, 140,4, 149,6, 150,3, 170,8, 173,5.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃ para el secundario) δ: 14,3, 52,4, 55,9, 56,1, 64,8, 83,4, 93,3, 111,1, 111,4, 120,5, 126,9, 127,7, 128,2, 128,3, 129,0, 129,0, 130,9, 131,8, 135,4, 135,7, 139,3, 149,3, 150,1, 169,4, 172,1.

Ejemplo 5

5 Síntesis de (4S,5R)-N-(α-metilcinamoil)-2-(4'-metoxifenil)-4-fenil-5-oxazolidina carboxilato de metilo

El procedimiento es similar al procedimiento para la síntesis del (4S,5R)-N-(α-metilcinamoil)-2-(3',4'-dimetoxifenil)-4-fenil-5-oxazolidina carboxilato de metilo, pero utilizando 4-metoxibenzaldehído en lugar de 3,4-dimetoxibenzaldehído.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,19-7,45 (m, 10H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 15,4, 52,7, 55,3, 64,4, 81,9, 91,3, 113,7, 127,3, 127,6, 128,1, 128,2, 128,7, 129,0, 123,0, 131,3, 133,1, 135,4, 139,2, 160,0, 170,5.

Ejemplo 6

15 Síntesis de un ácido carboxílico de (4S,5R)-N-(α-metilcinamoil)-2-(3',4'-dimetoxifenil)-4-fenil-5-oxazolidina (Compuesto 4)

Al Compuesto 3 (25 g) en 125 ml de THF se añadieron 63 ml de LiOH 1 N a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla fue ajustada a un pH de 2 mediante la adición de HCl 1 N. Después de la separación de la parte acuosa, la parte orgánica fue lavada con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y secada sobre MgSO₄. La eliminación del solvente bajo presión reducida produjo cuantitativamente el Compuesto 4.

20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃COCD₃) δ: principal 1,87 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,02 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,82-7,63 (m, 14H); secundario 1,28 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,71 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,92-7,54 (m, 14H).

Ejemplo 7

25 Síntesis de 7-Trietilsilil-bacatina III-13-O-éster con un ácido carboxílico de (4S,5R)-N-(α-metilcinamoil)-2-(3',4'-dimetoxifenil)-4-fenil-5-oxazolidina (Compuesto 6)

El Compuesto 4 del procedimiento anterior fue mezclado con 25 g de 7-TES-bacatina III, 12,5 g de dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 0,9 g de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y 300 ml de tolueno y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron 50 ml de HCl 1 N y se agitó durante 30 minutos para producir la precipitación. La filtración del sólido y la separación de la parte acuosa dio lugar a un producto bruto en tolueno. El lavado del producto bruto con NaHCO₃ saturado y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la eliminación del solvente bajo presión reducida, proporcionaron el Compuesto 6 bruto deshidratado.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,59 (q, J = 8,2 Hz, 6H), 0,94 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 1,25 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,86-1,98 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,17-2,21 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,21-2,37 (m, 1H), 2,47-2,55 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,86 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 10,2, 6,8 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,70 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,34 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,15-7,52 (m, 12H), 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 12H).

Ejemplo 8

40 Síntesis de 7-Trietilsilil-bacatina III-13-O-éster con un ácido carboxílico de (4S,5R)-N-(α-metilcinamoil)-2-(4'-metoxifenil)-4-fenil-5-oxazolidina

El procedimiento es similar al procedimiento para la síntesis de 7-trietilsilil-bacatina III-13-O-éster con un ácido carboxílico de (4S,5R)-N-(α-metilcinamoil)-2-(3',4'-dimetoxifenil)-4-fenil-5-oxazolidina, pero utilizando 4-metoxibenzaldehído en lugar de 3,4-dimetoxibenzaldehído.

45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 0,58 (q, J = 8,0 Hz, 6H), 0,92 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 1,23 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,59 (s, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,73 (s, 1H), 1,85-1,92 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,12 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,24-2,30 (m, 2H), 2,35 (s, 1H), 2,51 (ddd, J = 14,4, 9,7, 6,7 Hz, 1H), 3,82-3,86 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 10,5, 6,7 Hz, 1H), 4,89 (dd, J = 9,6, 1,5 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,68 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,31 (td, J = 9,1, 1,2 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,90-6,96 (m, 4H), 7,44-7,49 (m, 4H), 7,60 (tt, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 8,04-8,08 (m, 2H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 5,3, 6,7, 10,0, 14,6, 15,4, 20,8, 21,0, 21,4, 22,0, 26,6, 35,4, 37,2, 43,3, 48,8, 55,3,

58,5, 71,6, 72,2, 74,9, 75,0, 76,5, 79,0, 80,9, 84,2, 113,9, 127,5, 127,6, 128,2, 128,3, 128,6, 128,8, 128,8, 129,0, 129,2, 129,8, 130,1, 131,6, 133,0, 133,7, 134,1, 135,3, 139,3, 139,7, 160,1, 167,1, 169,1, 169,9, 167,0, 201,7.

Ejemplo 9

Síntesis de 7-Trietilsilil-bacatina III-13-O-éster con un ácido carboxílico de (4S,5R)-N-(2'-metil-but-2'-(E)-enoil)-2-(3',4'-dimetoxifenil)-4-fenil-5-oxazolidina

El procedimiento es similar al procedimiento para la síntesis de 7-trietilsilil-bacatina III-13-O-éster con un ácido carboxílico de (4S,5R)-N-(α -metilcinamoil)-2-(4'-metoxifenil)-4-fenil-5-oxazolidina, pero utilizando ácido tíglico en lugar de ácido α -metilcinámico.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ : 0,65 (q, J = 7,5 Hz, 6H), 0,98 (t, J = 7,9 Hz, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,75-1,85 (m, 1H), 2,16-2,27 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,41-2,60 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,90-3,96 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,60 (dd, J = 10,1, 6,7 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,52 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,30-7,72 (m, 8H), 8,10 (d, J = 7,4 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3COCD_3) δ : 5,4, 6,6, 10,0, 12,6, 13,1, 14,7, 20,3, 21,2, 21,9, 26,4, 36,5, 37,7, 43,8, 47,2, 55,4, 55,6, 58,8, 64,3, 71,8, 72,9, 75,2, 75,4, 76,3, 78,0, 81,0, 82,2, 84,1, 92,8, 111,4, 111,6, 120,4, 127,8, 128,2, 128,3, 128,7, 128,9, 129,0, 130,3, 130,7, 131,2, 133,2, 133,6, 134,8, 139,8, 140,6, 149,7, 150,3, 166,0, 169,2, 170,7, 170,8, 173,6, 201,7.

Ejemplo 10

Síntesis de 5 β ,20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N- α -metilcinamoil-3-fenilisoserina (Compuesto 7)

El Compuesto 6 del procedimiento anterior fue mezclado con 85 ml de THF a la temperatura del hielo. A la mezcla se añadió una solución preenfriada de HCl 12 N (50 ml) y THF (90 ml). Después de agitar durante 4 horas a la temperatura del hielo, se añadieron 1,3 l de acetato de etilo y 500 ml de agua para amortiguar la reacción, y se separó la parte acuosa. La solución orgánica fue lavada con NaHCO_3 saturado y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre MgSO_4 y el solvente eliminado bajo presión reducida para dar lugar al Compuesto 7 bruto.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,17 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,72-1,95 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 2,09 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,11-2,18 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,27-2,36 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,52-2,58 (m, 1H), 3,82 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 10,8, 6,4 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 5,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 6,27 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23-7,64 (m, 16H), 8,14-8,17 (m, 2H).

Ejemplo 11

Síntesis de 5 β ,20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-metacriloil-3-fenilisoserina

El procedimiento es similar al procedimiento para la síntesis de 5 β ,20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N- α -metilcinamoil-3-fenilisoserina, pero utilizando ácido metacrílico en lugar de ácido α -metilcinámico.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ : 1,21 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,75-1,83 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,10-2,24 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,34-2,52 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,85-3,88 (m, 2H), 4,18 (q, J = 8,3 Hz, 2H), 4,43 (penteto, J = 5,6 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 6,4, 4,4 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,62 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 5,71 (J = 7,2 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 6,22 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 7,12-7,72 (m, 9H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

Ejemplo 12

Síntesis de 5 β ,20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N- α -metileinnamoil-O-benzoil-3-fenilisoserina (Compuesto 8)

Al Compuesto 7 del procedimiento anterior se añadieron 1 l de cloruro de metileno, 9,5 g de trietilamina y 4 g de cloruro de benzoilo a la temperatura del hielo. Después de agitar durante 3 horas, se añadieron 110 ml de metanol y se agitó esta mezcla durante otras 2 horas. El lavado de la solución con agua y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, el secado sobre MgSO_4 y la eliminación del solvente bajo presión reducida dieron lugar al Compuesto 8 bruto. La cristalización de este producto bruto por metanol produjo 30 g del Compuesto 8 purificado (60% de rendimiento a partir de los Compuestos 4 a 8).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ : 1,20 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,75-1,85 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,09 (s,

3H), 2,07-2,10 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,37 (dd, J = 15,4, 9,5 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,46-2,53 (m, 1H), 3,63 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 4,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,06-6,10 (m, 1H), 6,21 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,28-7,71 (m, 16H), 8,12-8,15 (m, 4H), 8,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

- 5 RMN ¹³C (100 MHz, CD₃COCD₃) δ: 9,7, 14,4, 14,7, 20,3, 22,7, 26,6, 43,7, 46,7, 54,0, 58,5, 72,1, 75,4, 75,7, 76,0, 78,3, 81,2, 128,0, 128,2, 128,7, 128,8, 129,0, 129,1, 129,2, 129,4, 129,7, 130,2, 130,4, 130,8, 133,2, 133,4, 133,6, 133,9, 134,2, 136,5, 138,1, 141,8, 165,9, 166,1, 169,2, 170,1, 170,2, 170,4, 203,3.

Ejemplo 13

10 Síntesis de 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-piruviloil-O-benzoil-3-fenilisoserina (Compuesto 9)

- 15 El Compuesto 8 (4,36 g) fue disuelto en cloruro de metileno (150 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l de 3 bocas equipado con una barra de agitación, termómetro y dos tubos de vidrio (para la entrada y salida de O₃). El matraz fue sumergido en un baño de refrigeración (hielo seco-acetona) que fue colocado sobre un agitador magnético. Cuando la temperatura de la solución alcanzó -50°C, se pasó ozono a través de la mezcla durante 4 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción fue tratada gota a gota con 1 ml de sulfuro de dimetilo. La eliminación del solvente en rotavapor dio lugar a un residuo bruto, el Compuesto 9. El Compuesto 9 bruto fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice con acetona y hexano para proporcionar el Compuesto 9 purificado (3,96 g).

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃COCD₃) δ: 1,17 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,68-1,86 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12-2,24 (m, 1H), 2,33-2,47 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,81 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 13,8, 8,2 Hz, 2H), 4,43 (penteto, J = 5,2 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,72-5,80 (m, 2H), 6,10 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 7,29 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,46-7,73 (m, 10H), 8,09 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 8,72 (ancho, 1H).

- 25 RMN ¹³C (100 MHz, CD₃COCD₃) δ: 9,7, 14,4, 20,3, 22,7, 24,3, 26,6, 36,1, 36,3, 43,6, 46,2, 54,6, 58,5, 71,4, 71,5, 75,7, 75,8, 75,6, 78,3, 81,1, 84,5, 128,2, 128,8, 129,2, 129,3, 129,4, 129,9, 130,1, 130,4, 130,8, 133,7, 134,0, 134,3, 137,0, 141,7, 161,0, 165,7, 166,1, 169,2, 170,2, 170,4, 196,5, 203,2.

Ejemplo 14

Síntesis de 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina (Paclitaxel)

- 30 Se disolvieron 543 mg del Compuesto 9 y 211 mg de o-fenilendiamina en 25 ml de THF. A la solución en THF se añadieron 1,98 g de ácido acético a temperatura ambiente y posteriormente el matraz de reacción fue colocado en un baño de aceite a 45°C. Después de 30 horas, el solvente fue eliminado bajo presión reducida. Se añadieron al residuo 20 ml de MeOH, 80 ml de H₂O y 20 ml de HCl 1 N y se agitó durante 10 minutos para dar un precipitado. La filtración a través de papel de filtro dio lugar a 445 mg del producto taxol.

- 35 RMN ¹H (400 MHz, CD₃COCD₃) δ: 1,20 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,76-1,83 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,22 (dd, J = 15,4, 9,1 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 15,4, 9,1 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,44-2,52 (m, 1H), 3,57 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 4,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,38-4,45 (m, 1H), 4,87 (dd, J = 7,1, 4,8 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 6,21 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 7,31 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41-7,70 (m, 10H), 7,91-7,93 (m, 2H), 8,11-8,15 (m, 3H).

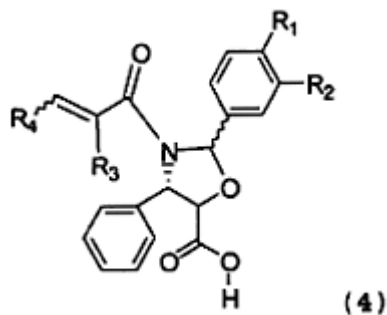
- 40 RMN ¹³C (100 MHz, CD₃COCD₃) δ: 9,7, 14,3, 20,3, 21,9, 22,6, 26,6, 36,3, 36,7, 43,7, 46,7, 56,5, 58,6, 71,4, 71,9, 74,3, 75,4, 75,7, 76,3, 78,3, 81,2, 84,5, 127,8, 127,9, 128,0, 128,7, 128,8, 129,0, 130,4, 130,8, 131,8, 133,6, 133,9, 139,8, 141,5, 166,1, 167,2, 170,2, 170,6, 173,2, 203,3.

Referencias

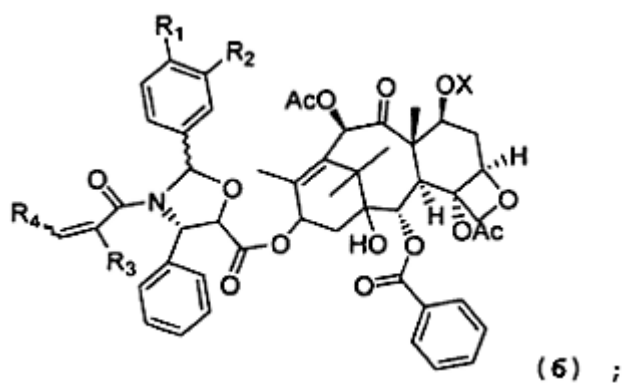
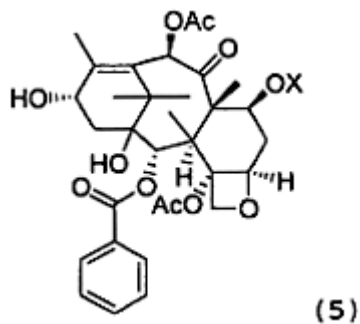
- 45 1. J.N. Denis, A.E. Greene, D. Guenard, F. Gueritte-Vogelein, L. Mangantal, P. Potier, J. Amer. Chem. Soc., 1988, 110, 5917.
2. R.A. Holton, EPA 400971, 1990
3. Rhone-Poulenc Rorer, USP 5.476.954; WO 94/07878; WO 94/07879
4. Bristol-Myers Squibb, EPA 0735036 AI 1996
50 5. Kingston, Molinero, Gunatilaka, USP 5.470.866, 1995.

REIVINDICACIONES

1.- Un método para sintetizar derivados de taxano que comprende las etapas de acoplamiento de un producto intermedio oxazol de fórmula general:



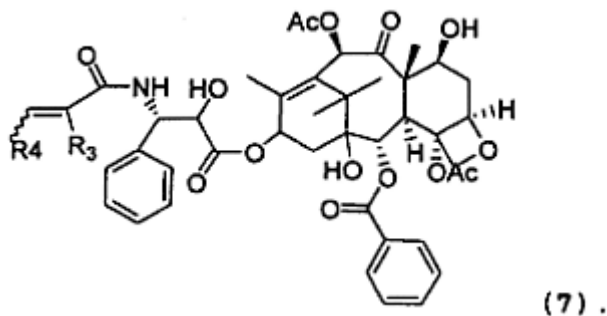
- 5 en la que R_1 es -O-alquilo, R_2 es -O-alquilo o hidrógeno, R_3 es un alquilo inferior y R_4 es alquilo o arilo, con un derivado de bacatina III (5) que está protegido en la posición C-7 por un grupo protector X para producir el Compuesto (6)



10

y

la eliminación del grupo protector X y del grupo oxazol para producir el Compuesto (7)

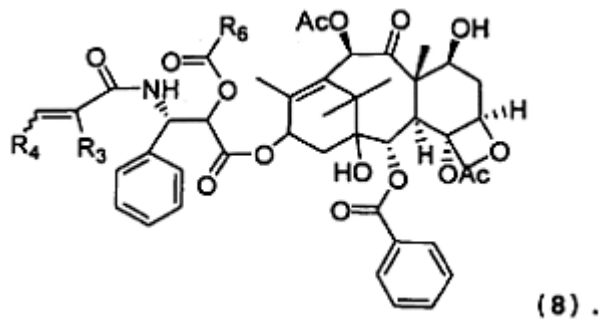


2.- El método de la reivindicación 1, en el que R₃ es metilo y X es trietilsililo.

3.- El método de la reivindicación 1, en el que R₃ es metilo, R₄ es fenilo y X es trietilsililo.

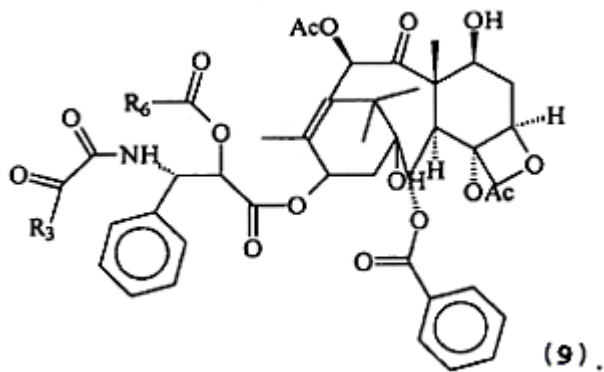
4.- El método de la reivindicación 1, en el que el Compuesto 7 se hace reaccionar con un ácido carboxílico o derivado para formar el compuesto de estructura 8 en el cual R₆ es alquil-O, alquilo, alquenilo o arilo

5

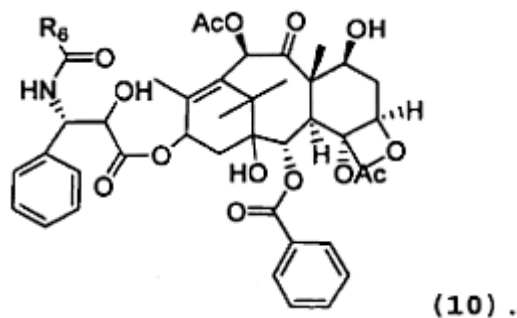


5.- El método de la reivindicación 4, en el que el Compuesto 8 se hace reaccionar con ozono para producir el Compuesto 9

10



6.- El método de la reivindicación 5, en el que el Compuesto **9** se hace reaccionar además con fenilén diamina para producir un derivado de taxano **10**

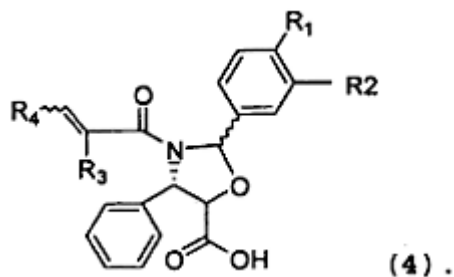


7.- El método de la reivindicación 4, en el que R₆ es arilo, R₃ es metilo y R₄ es alquilo inferior o fenilo.

8.- El método de la reivindicación 7, en el que R₆ es fenilo.

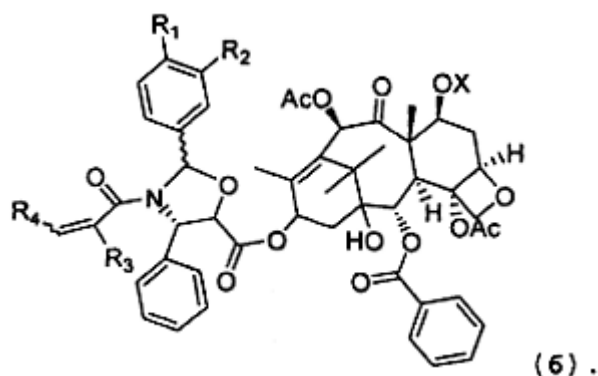
5 9.- El método de la reivindicación 4, en el que R₆ es t-butóxido.

10.- Un compuesto de estructura (**4**) en el que R₁ es -O-alquilo, R₂ es -O-alquilo o hidrógeno, R₃ es alquilo inferior y R₄ es alquilo o arilo



10 11.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R₁ es -OMe, R₂ es -OMe o hidrógeno y R₃ es metilo.

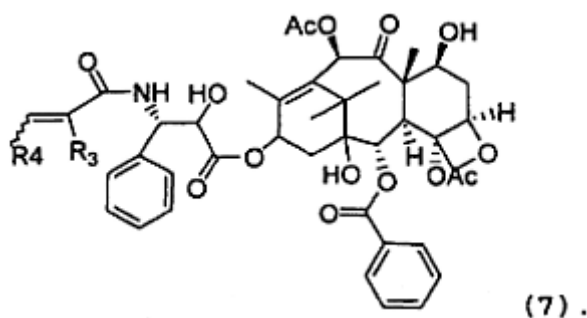
12.- Un compuesto de estructura (**6**), en el que R₁ es -O-alquilo, R₂ es -O-alquilo o hidrógeno, R₃ es alquilo inferior y R₄ es alquilo o arilo



13.- El compuesto de la reivindicación 12, en el que el grupo protector X es trialkilsililo y R_3 es metilo.

14.- El compuesto de la reivindicación 12, en el que R_1 es $-OMe$, R_2 es $-OMe$ o hidrógeno, R_3 es metilo, R_4 es fenilo y X es trietilsililo.

5 15.- Un compuesto de estructura (7), en el que R_3 es metilo y R_4 es arilo



16.- Un compuesto de estructura (8), en el que R_3 es metilo, R_4 es arilo y R_6 es alquilo, arilo o alcóxido

