(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 267 921**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/335 (2006.01)
C07D 305/14 (2006.01)
C07D 205/08 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **02023352 .4**
(86) Fecha de presentación : **28.01.1994**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1275389**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **15.01.2003**

(54) Título: **Composiciones que contienen taxanos C7.**

(30) Prioridad: **29.01.1993 US 10798**
22.03.1993 US 34852
20.07.1993 US 95160

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

(73) Titular/es: **Florida State University**
100 Sliger Building, Innovation Park
Tallahassee, Florida 32306-2763, US

(72) Inventor/es: **Holton, Robert A. y**
Chai, Ki-Byung

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

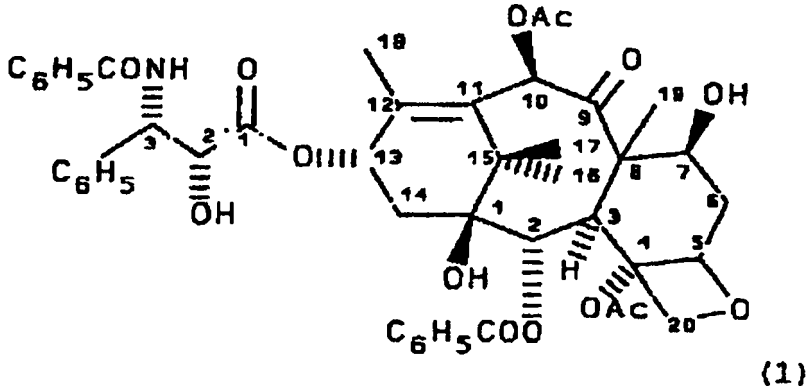
DESCRIPCIÓN

Composiciones que contienen taxanos C7.

Antecedentes de la invención

La presente invención está dirigida a nuevos taxanos que tienen utilidad como agentes antileucémicos y antitumorales.

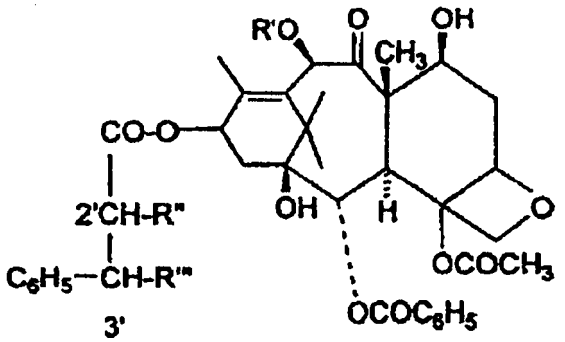
La familia terpénica de los taxanos, de la cual es un miembro el taxol, ha atraído un interés considerable tanto en las técnicas biológicas como en las químicas. El taxol es un agente quimioterapéutico prometedor contra el cáncer que tiene un amplio espectro de actividad antileucémica e inhibidora de tumores. El taxol tiene una configuración 2'R,3'S y la fórmula estructural siguiente:



(1)

en la cual Ac es acetilo. Debido a esta actividad prometedora, el taxol está siendo sometido actualmente a pruebas clínicas tanto en Francia como en los Estados Unidos.

Colin *et al*. consignaron en la Patente U.S. No. 4.814.470 que derivados de taxol que tienen la fórmula estructural (2) siguiente, tienen una actividad significativamente mayor que la del taxol (1).

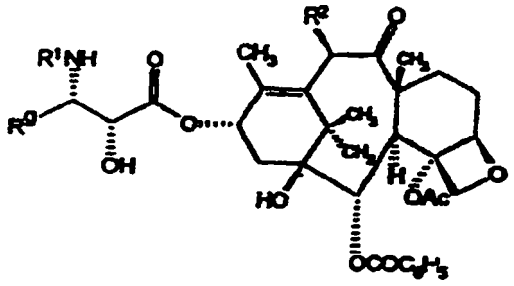


(2)

R' representa hidrógeno o acetilo y uno de R" y R"' representa hidroxi y el otro representa terc-butoxicarbonilamino y sus formas estereoisómeras, y mezclas de las mismas. El compuesto de fórmula (2) en la cual R" es hidroxi, R"' es terc-butoxicarbonilamino que tiene la configuración 2'R,3'S se conoce comúnmente como taxotere.

Aunque taxol y taxotere son agentes quimioterapéuticos prometedores, no son universalmente eficaces. De acuerdo con ello, persiste necesidad de agentes quimioterapéuticos adicionales.

El documento EP 0590267, que no fue publicado hasta el 6 de abril de 1994, describe desoxi-taxoles de la estructura:



(I)

en la cual

R^1 es -COR^2 en cuya fórmula R^2 es RO- o R;

R^g es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, o un radical de la fórmula -W-R^x en cuya fórmula W es un enlace, alquenodiílo C_{2-6}, o -$(CH_2)_t$-, en cuya fórmula t es uno a seis; y R^x es naftilo, fenilo, o heteroarilo, y además R^x puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres grupos alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno o -CF_3 iguales o diferentes;

R^2 es -OCOR, H, OH, -OR, -OSO_2R, -$OCONR^0$R, -OCONHR, -$OCOO(CH_2)_t$R, o -OCOOR; y

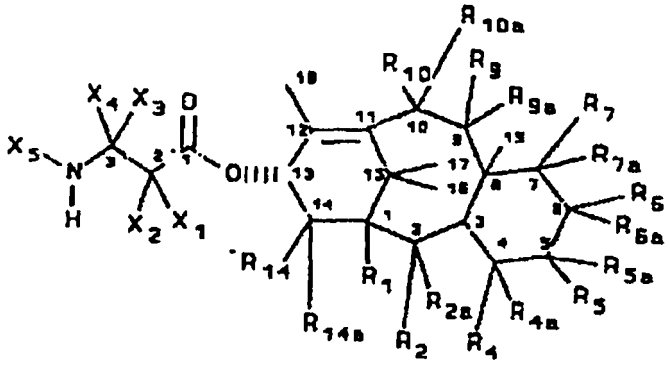
R y R^0 son independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquinilo C_{2-6}, o fenilo, sustituido opcionalmente con uno a tres grupos alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno o -CF_3 iguales o diferentes.

Se describen también formulaciones farmacéuticas y compuestos intermedios para la preparación de desoxi-taxoles de la fórmula anterior.

Sumario de la invención

Entre los objetos de la presente invención, por consiguiente, se encuentra la provisión de nuevos derivados de taxano que son agentes antileucémicos y antitumorales valiosos.

Resumidamente, por tanto, la presente invención está dirigida a derivados de taxano C7. En una realización preferida, el derivado de taxano tiene un núcleo tricíclico o tetracíclico y corresponde a la fórmula:



(3)

en la cual

X_1 es -OX_6, -SX_7, o -NX_8X_9;

X_2 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, o heteroarilo;

X_3 y X_4 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, o heteroarilo;

X_5 es -COX_{10}, -$COOX_{10}$, -$COSX_{10}$, -$CONX_8X_{10}$, o -SO_2X_{11};

X_6 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, grupo protector de hidroxi, o un grupo funcional que aumenta la solubilidad en agua del derivado de taxano;

X_7 es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, o grupo protector de sulfhidrilo;

X_8 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, o alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo heterosustituido;

X_9 es un grupo protector de amino;

X_{10} es alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo, o alquilo, alquenilo, alquinilo o heteroarilo heterosustituido;

X_{11} es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, $-OX_{10}$, o $-NX_8X_{14}$;

X_{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, o heteroarilo;

R_1 es hidrógeno, hidroxi, hidroxi protegido o junto con R_{14} forma un carbonato;

R_2 es hidrógeno, hidroxi, $-OCOR_{31}$, o junto con R_{2a} forma un grupo oxo;

R_{2a} es hidrógeno o junto con R_2 forma un grupo oxo;

R_4 es hidrógeno, junto con R_{4a}forma un grupo oxo, oxirano o metileno, o junto con R_{5a} y los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo oxetano;

R_{4a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, ciano, hidroxi, $-OCOR_{30}$, o junto con R_4 forma un grupo oxo, oxirano o metileno;

R_5 es hidrógeno o junto con R_{5a} forma un grupo oxo;

R_{5a} es hidrógeno, hidroxi, hidroxi protegido, aciloxi, junto con R_5 forma un grupo oxo, o junto con R_4 y los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo oxetano;

R_6 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo, hidroxi, hidroxi protegido o junto con R_{6a} forma un grupo oxo;

R_{6a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, o heteroarilo, hidroxi, hidroxi protegido o junto con R_6 forma un grupo oxo;

R_7 es hidrógeno o aciloxi;

R_{7a} es hidrógeno;

R_9 es hidrógeno o junto con R_{9a} forma un grupo oxo;

R_{9a} es hidrógeno, hidroxi, hidroxi protegido, aciloxi, o junto con R_9 forma un grupo oxo;

R_{10} es hidrógeno, hidroxi, aciloxi o junto con R_{10a} forma un grupo oxo;

R_{10a} es hidrógeno o junto con R_{10} forma un grupo oxo;

R_{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, o heteroarilo, hidroxi, hidroxi protegido o junto con R_1 forma un carbonato;

R_{14a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, o heteroarilo;

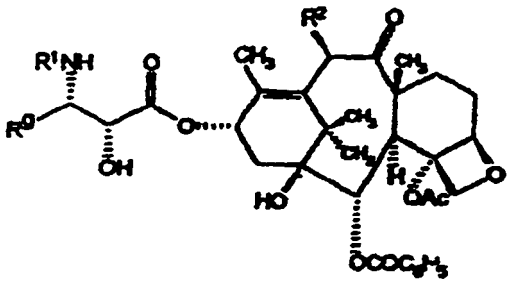
R_{28} es hidrógeno, acilo, grupo protector de hidroxi o un grupo funcional que aumenta la solubilidad del derivado de taxano; y

R_{29}, R_{30} y R_{31} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico;

en donde cualquier grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo puede llevar uno o más sustituyentes; y

en donde alquilo incluye cicloalquilo

con la salvedad de que el derivado de taxano no es:



R9	R1	R2
2-furilo	$CH_3CH(CH_3)CH_2OCO$	OAc
2-tienilo	$CH_3CH(CH_3)CH_2OCO$	OAc
2-tienilo	$(CH_3)_zCHOCO$	OAc
2-furilo	CH_2= $CHCH_zOCO$	OAc
2-tienilo	CH_2=$CHCH_2OCO$	OAc
2-furilo	ciclohexil-OCO	OAc
2-tienilo	ciclohexil-OCO	OAc
4-oxazolilo	$(CH_3)_2CHOCO$	OAc
2-metiloxazolilo	$(CH_3)_2CHOCO$	OAc
4-oxazolilo	$(CH_3)_3COCO$	OAc
2-metil-4-oxazolilo	$(CH_3)_3COCO$	OAc

Otros objetos y características de esta invención serán evidentes en parte y se indicarán en parte más adelante en esta memoria.

Descripción detallada de las realizacones preferidas

Tal como se utiliza en esta memoria, "Ar" significa arilo; "Ph" significa fenilo; "Ac" significa acetilo; "Et" significa etilo; "R" significa alquilo a no ser que se defina de otro modo; "Bu" significa butilo; "Pr" significa propilo; "TES" significa trietilsililo; "TMS" significa trimetilsililo; "TPAP" significa perrutenato de tetrapropilamonio; "DMAP" significa p-dimetilamino-piridina; "DMF" significa dimetilformamida; "LDA" significa diisopropilamiduro de litio; "LHMDS" significa hexametildisilazida de litio; "LAH" significa hidruro de litio y aluminio; "Red-Al" significa hidruro de bis(2-metoxietoxi)-aluminio y sodio; "AIBN" significa azo-(bis)-isobutironitrilo; "10-DAB" significa 10-desacetilbacatina III; FAR significa 2-cloro-1,1,2-trifluorotrietilamina; hidroxi protegido significa -OR en donde R es un grupo protector de hidroxi; "grupo protector de sufhidrilo" incluye, pero sin carácter limitante, hemitioacetales, tales como 1-etoxietilo y metoximetilo, tioésteres, o tiocarbonatos; "grupo protector de amino" incluye, pero sin carácter limitante, carbamatos, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetilcarbamato o terc-butilcarbamato; y "grupo protector de hidroxi" incluye, pero sin carácter limitante, éteres tales como metil, t-butil, bencil, p-metoxibencil, p-nitrobencil, alil, tritil, metoximetil, 2-metoxi propil, metoxietoximetil, etoxietil, tetrahidropiranil, tetrahidrotiopiranil, y trialquilsilil-éteres tales como trimetilsilil-éter, trietilsilil-éter, dimetilarilsilil-éter, triisopropilsilil-éter y t-butildimetilsilil-éter; ésteres tales como benzoílo, acetilo, fenilacetilo, formilo, mono-, di- y trihaloacetilo tales como cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo y trifluoroacetilo; y carbonatos, con inclusión, pero sin carácter limitante, de carbonatos de alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo y n-pentilo; carbonatos de alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono y sustituidos con uno o más átomos de halógeno tales como 2,2,2-tricloroetoximetilo y 2,2,2-tricloroetilo; carbonatos de alquenilo que tienen de dos a seis átomos de carbono tales como vinilo y alilo; carbonatos de cicloalquilo que tienen de tres a seis átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y carbonatos de fenilo o bencilo sustituidos opcionalmente en el anillo con uno o más grupos alcoxi C_{1-6}, o nitro. Otros grupos protectores de hidroxilo, sulfhidrilo y amina se pueden encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" por T.W: Greene, John Wiley and Sons, 1981.

Los grupos alquilo descritos en esta memoria, sea solos o con los diversos sustituyentes definidos en la misma, son preferiblemente alquilo inferior que contiene de uno a seis átomos de carbono en la cadena principal y hasta 15

átomos de carbono. Los mismos pueden ser sustituidos, de cadena lineal o ramificada o cíclicos e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y análogos.

Los grupos alquenilo descritos en esta memoria, sea solos o con los diversos sustituyentes definidos en la misma, son preferiblemente alquenilo inferior que contiene de dos a seis átomos de carbono en la cadena principal y hasta 15 átomos de carbono. Los mismos pueden ser sustituidos, de cadena lineal o ramificada e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo, y análogos.

Los grupos alquinilo descritos en esta memoria, sea solos o con los diversos sustituyentes definidos en la misma, son preferiblemente alquinilo inferior que contiene de dos a seis átomos de carbono en la cadena principal y hasta 15 átomos de carbono. Los mismos pueden ser sustituidos, de cadena lineal o ramificada e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo y análogos.

Los restos arilo descritos en esta memoria, sea solos o con diversos sustituyentes, contienen de 6 a 15 átomos de carbono e incluyen fenilo. Los sustituyentes incluyen alcanoxi, hidroxi protegido, halógeno, alquilo, arilo, alquenilo, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, etc. El arilo más preferido es fenilo.

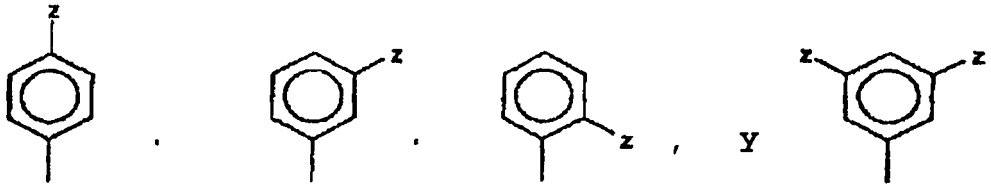
Los restos heteroarilo descritos en esta memoria, sea solos o con diversos sustituyentes, contienen de 5 a 15 átomos de carbono e incluyen furilo, tienilo, piridilo y análogos. Los sustituyentes incluyen alcanoxi, hidroxi protegido, halógeno, alquilo, arilo, alquenilo, acilo, aciloxi, nitro, amino y amido.

Los grupos aciloxi descritos en esta memoria contienen grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo.

Los sustituyentes de los grupos y restos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, y heteroarilo sustituidos descritos en esta memoria, pueden ser alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y/o pueden contener nitrógeno, oxígeno, azufre, halógenos e incluyen, por ejemplo, alcoxi inferior tal como metoxi, etoxi, butoxi, halógeno tal como cloro o fluoro, nitro, amino y ceto.

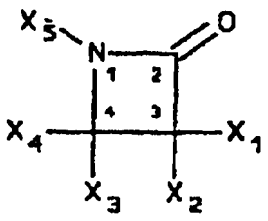
De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto que los compuestos que corresponden a la fórmula estructural 3 exhiben propiedades notables, *in vitro*, y son agentes antileucémicos y antitumorales valiosos. Su actividad biológica se ha determinado *in vitro*, utilizando ensayos de tubulina de acuerdo con el método de Parness *et al*., *J. Cell Biology*, 91: 479-487 (1981) y líneas de células de cáncer humanas, y es comparable a la exhibida por taxol y taxotere.

En una realización de la presente invención, el taxano tiene una estructura que difiere de la de taxol o taxotere con respecto al sustituyente C7 y al menos otro sustituyente. Por ejemplo, R_2 puede ser hidroxi o -$OCOR_{31}$, en donde R_{31} es hidrógeno, alquilo o se selecciona del grupo que comprende



y Z es alquilo, hidroxi, alcoxi, halógeno, o trifluorometilo. R_{9a} puede ser hidrógeno y R_9 puede ser hidrógeno o hidroxi, R_{10a} puede ser hidrógeno y R_{10} puede ser acetoxi u otro aciloxi, o R_{10} y R_{10a} pueden ser oxo, X_3 puede seleccionarse de isobutenilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, t-butilo, ciclobutilo, amilo, ciclohexilo, furilo, tienilo, piridilo, o los derivados sustituidos de los mismos, X_5 puede ser -COX_{10} o -$COOX_{10}$ y X_{10} puede seleccionarse de furilo, tienilo, furilo o tienilo sustituido con alquilo, piridilo, terc-, iso- o n-butilo, etilo, iso- o n-propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, alilo, crotilo, 1,3-dietoxi-2-propilo, 2-metoxietilo, amilo, neopentilo, -NPh_2-, -NHnPr, -NHPh, y -NHEt.

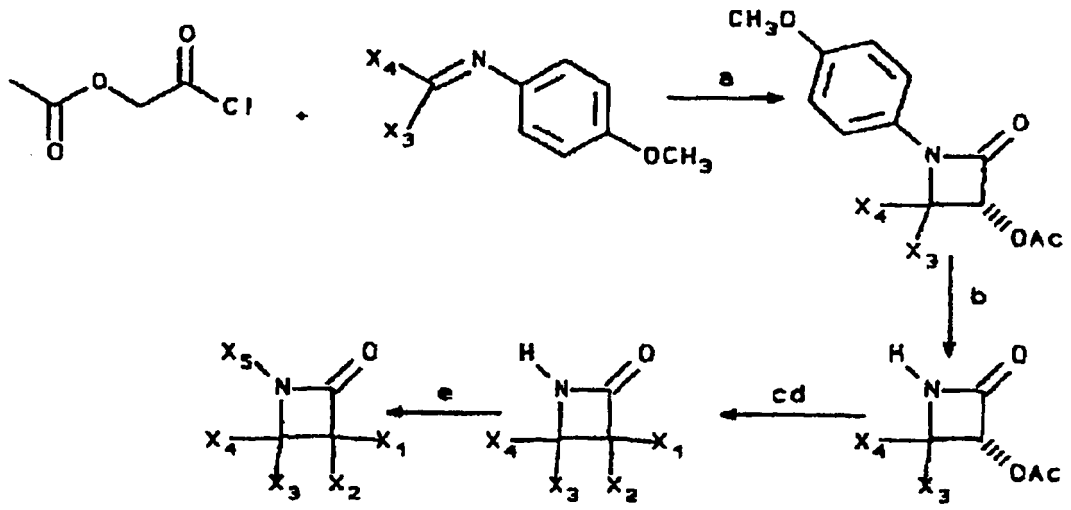
Los taxanos que tienen la fórmula general 3 se pueden obtener por reacción de una β-lactama con alcóxidos que tienen el núcleo tricíclico o tetracíclico del taxano y un sustituyente de óxido metálico en C-13 para formar compuestos que tienen un sustituyente β-amido-éster en C-13. Las β-lactamas tienen la fórmula estructural siguiente:



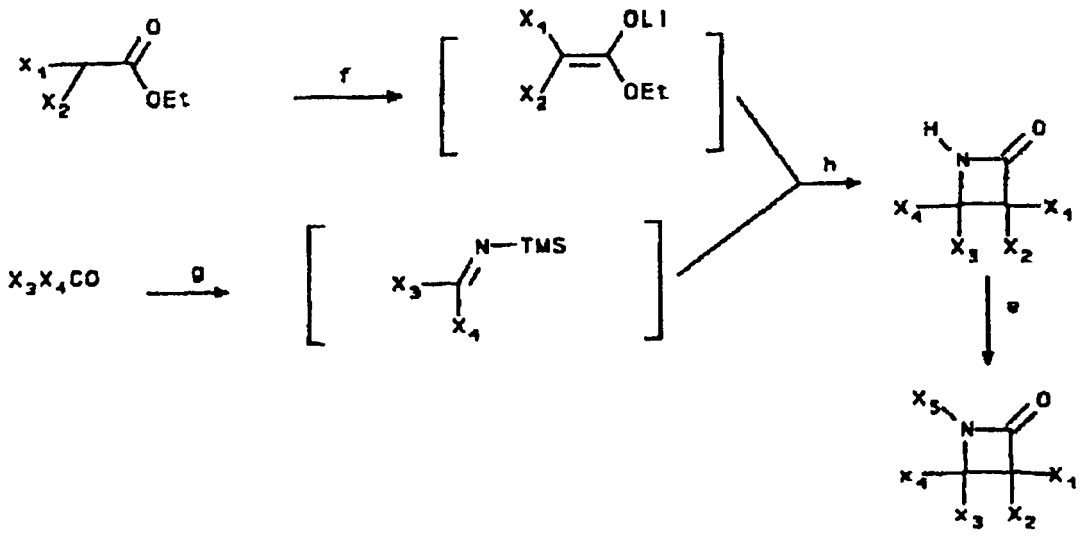
en donde X_1-X_5 son como se ha definido anteriormente.

Las β-lactamas se pueden preparar a partir de materiales fácilmente disponibles, como se ilustra en los esquemas A y B siguientes:

Esquema A



Esquema B



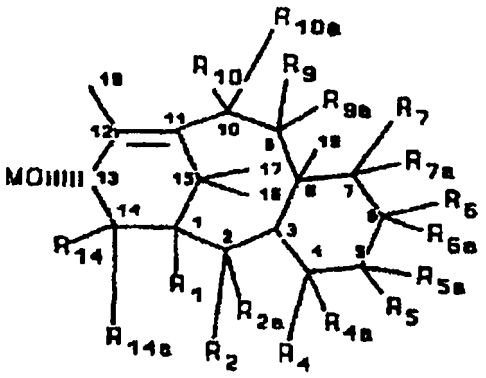
Reactivos: (a) trietilamina, CH_2Cl_2, 25ºC, 18 h; (b) 4 equivalentes de nitrato cérico-amónico, CH_3CN, -10ºC, 10 min; (c) KOH, THF, H_2O, 0ºC, 30 min, o pirrolidina, piridina, 25ºC, 3 h; (d) TESCl, piridina, 25ºC, 30 min o ácido 2-metoxipropeno-tolueno-sulfónico (cat.), THF, 0ºC, 2 h; (e) n-butil-litio, THF, -78ºC, 30 min; y un cloruro o cloroformiato de acilo (X_5 = -COX_{10}), cloruro de sulfonilo (X_5 = -$COSX_{10}$), o isocianato (X_5 = -$CONX_8X_{10}$); (f) diisopropil-amiduro de litio, THF, -78ºC a -50ºC; (g) hexametildisilazida de litio, THF, -78ºC a 0ºC; (h) THF, -78ºC a 25ºC, 12 h.

Los materiales de partida están disponibles fácilmente. En el Esquema A, se prepara cloruro de α-acetoxi-acetilo a partir de ácido glicólico, y, en presencia de una amina terciaria, experimenta ciclocondensación con iminas preparadas a partir de aldehídos y p-metoxianilina para dar 1-p-metoxifenil-3-aciloxi-4-arilazetidin-2-onas. El grupo p-metoxifenilo se puede eliminar fácilmente por oxidación con nitrato cérico-amónico, y el grupo aciloxi se puede hidrolizar en condiciones estándar habituales para los expertos en la técnica a fin de proporcionar 3-hidroxi-4-arilazetidin-2-onas. En el Esquema B, se prepara fácilmente α-trietilsililoxiacetato de etilo a partir de ácido glicólico.

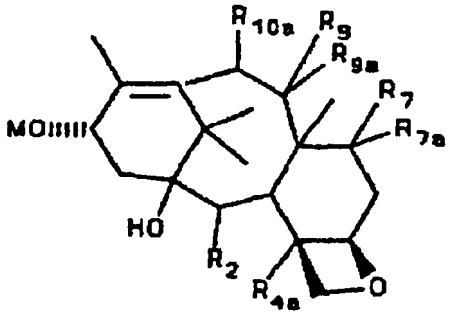
En los Esquemas A y B, X_1 es preferiblemente $-OX_6$, y X_6 es un grupo protector de hidroxi. Se prefieren grupos protectores tales como 2-metoxipropilo ("MOP"), 1-etoxietilo ("EE"), pero pueden utilizarse una diversidad de otros grupos protectores estándar tales como el grupo trietilsililo u otros grupos trialquil- (o aril-) sililo. Como se ha indicado anteriormente, grupos protectores de hidroxi adicionales y la síntesis de los mismos se pueden encontrar en "Protective Groups in Organic Syntesis" por T.W. Greene, John Wiley and Sons, 1981.

Las β-lactamas racémicas se pueden resolver en los enantiómeros puros antes de la protección por recristalización de los ésteres 2-metoxi-2-(trifluorometil)-fenilacéticos correspondientes. Sin embargo, la reacción descrita más adelante en esta memoria en la cual se une la cadena lateral del β-amido-éster, tiene la ventaja de ser sumamente diastereoselectiva, permitiendo así el uso de una mezcla racémica del precursor de la cadena lateral.

Los alcóxidos que tienen el núcleo tricíclico o tetracíclico del taxano y un sustituyente de óxido metálico u óxido de amonio en C-13 tienen la formula estructural siguiente:



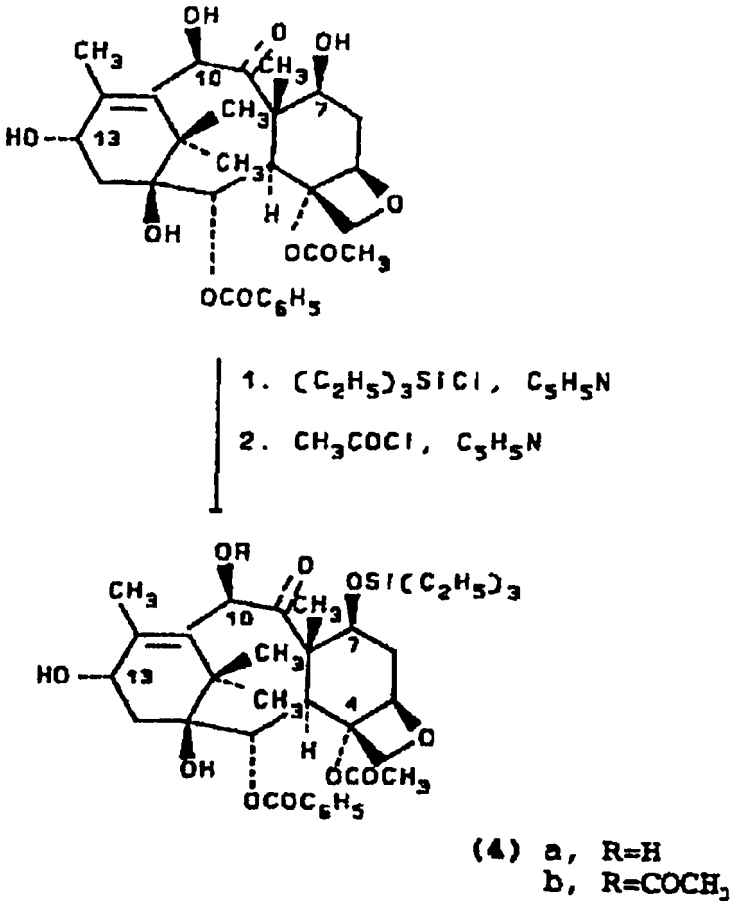
en donde R_1-R_{14a} son como se ha definido anteriormente y M comprende amonio o es un metal seleccionado opcionalmente del grupo que comprende metales del Grupo Ia, Grupo IIa y metales de transición, y preferiblemente, Li, Mg, Na, K o Ti. Muy preferiblemente, el alcóxido tiene el núcleo tetracíclico del taxano y corresponde a la fórmula estructural:



en donde M, R_2, R_{4a}, R_7, R_{7a}, R_9, R_{9a}, R_{10}, y R_{10a} son como se define anteriormente.

Los alcóxidos se pueden preparar por reacción de un alcohol que tiene el núcleo del taxano y un grupo hidroxilo en C-13 con un compuesto organometálico en un disolvente adecuado. Muy preferiblemente, el alcohol es una bacatina III protegida, en particular, 7-O-trietilsilil-bacatina III (que puede obtenerse como ha sido descrito por Greene, *et al.* en *JACS* 110: 5917 (1988) o por otras vías) o 7,10-bis-O-trietilsilil-bacatina III.

Como se consigna en Greene *et al.*, la 10-desacetil-bacatina III se convierte en 7-O-trietilsilil-10-desacetil-bacatina III de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:

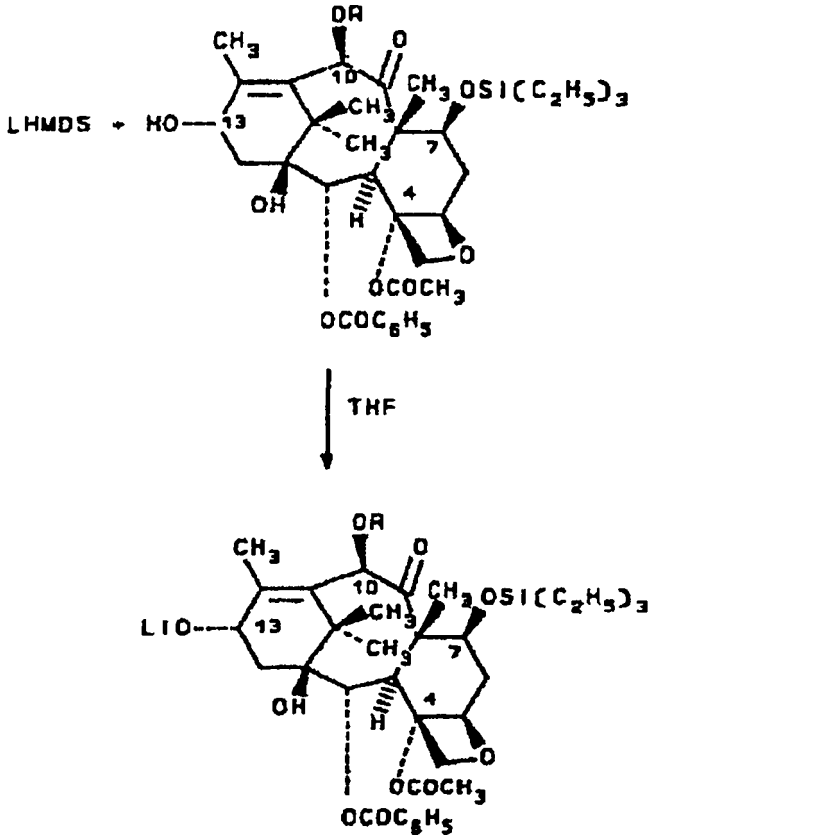


(4) a, R=H
b, R=$COCH_3$

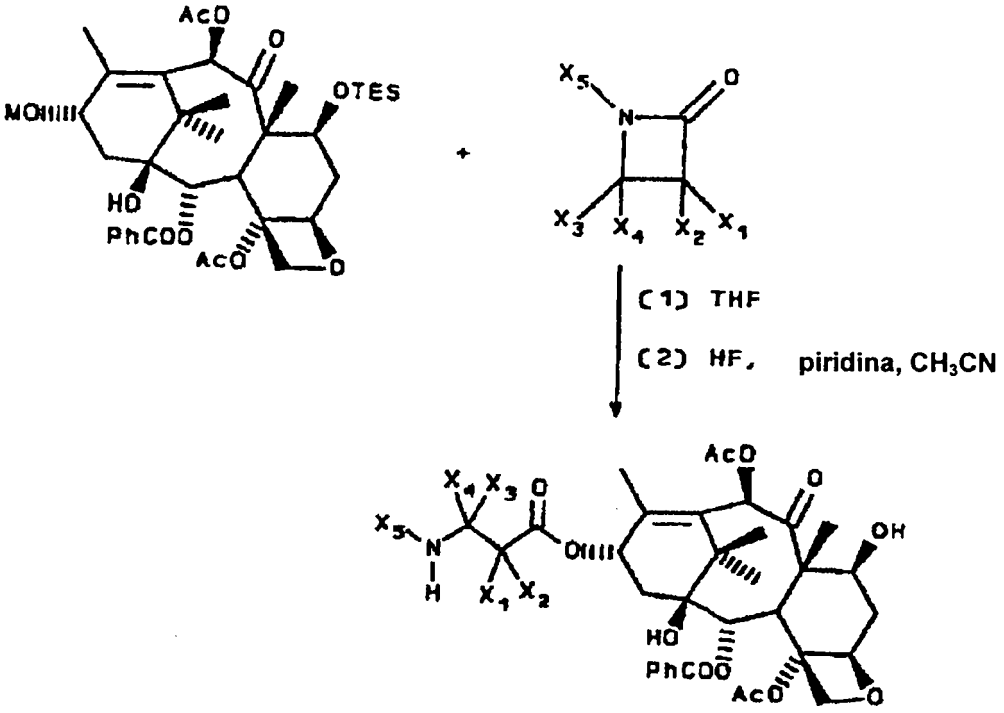
En lo que se consigna como condiciones cuidadosamente optimizadas, la 10-desacetil-bacatina III se hace reaccionar con 20 equivalentes de $(C_2H_5)_3Si\,Cl$ a 23ºC en atmósfera de argón durante 20 horas en presencia de 50 ml de piridina/mmol de 10-desacetil-bacatina III para proporcionar 7-trietilsilil-10-desacetil-bacatina III (4a) como un producto de reacción con rendimiento de 84-86% después de purificación. El producto de reacción puede acetilarse luego opcionalmente con 5 equivalentes de CH_3COCl y 25 ml de piridina/mmol de 4a a 0ºC en atmósfera de argón durante 48 horas para proporcionar un rendimiento de 86% de 7-O-trietilsilil-bacatina III (4b) . Greene, *et al*., en JACS 110, 5917 a 5918 (1988).

La bacatina III protegida en 7 (4b) se hace reaccionar con un compuesto organometálico tal como LHMDS en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF), para formar el alcóxido metálico 13-O-litio-7-O-trietilsilil-bacatina III como se muestra en el esquema de reacción siguiente:

(Esquema pasa a página siguiente)



Como se muestra en el esquema de reacción siguiente, la 13-O-litio-7-O-trietilsilil-bacatina III reacciona con una β-lactama en la cual X_1 es preferiblemente -OX_6 (siendo X_6 un grupo protector de hidroxi) y X_2-X_5 son como se define previamente para proporcionar un compuesto intermedio en el cual los grupos hidroxilo C-7 y C-2' están protegidos. Los grupos protectores se hidrolizan luego en condiciones suaves a fin de no perturbar el enlace éster o los sustituyentes del taxano.



Tanto la conversión del alcohol en el alcóxido como la síntesis final del derivado de taxano pueden tener lugar en el mismo recipiente de reacción. Preferiblemente, la β-lactama se añade al recipiente de reacción después de la formación del alcóxido en el mismo.

Los compuestos de fórmula 3 de la presente invención son útiles para inhibir el crecimiento de tumores en animales con inclusión de los humanos, y se administran preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz como antitumoral del compuesto de la presente invención en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones antitumorales de esta invención pueden prepararse en cualquier forma conveniente que sea apropiada para el uso deseado; v.g., administración oral, parenteral o tópica. Ejemplos de administración parenteral son la administración intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, rectal y subcutánea.

Los ingredientes del diluyente o vehículo no deben ser tales que disminuyan los efectos terapéuticos de los compuestos antitumorales.

Formas adecuadas de dosificación para uso oral incluyen tabletas, polvos dispersables, gránulos, cápsulas, suspensiones, jarabes, y elixires. Diluyentes y vehículos inertes para tabletas incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa y talco. Las tabletas pueden contener también agentes de granulación y desintegradores tales como almidón y ácido algínico, agentes ligantes tales como almidón, gelatina y goma arábiga, y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Las tabletas pueden carecer de recubrimiento o pueden estar recubiertas por técnicas desconocidas; v.g., a fin de retardar la desintegración y la absorción. Diluyentes y vehículos inertes que pueden utilizarse en cápsulas incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín. Las suspensiones, jarabes y elixires pueden contener excipientes convencionales, por ejemplo, metil-celulosa, tragacanto, alginato de sodio; agentes humectantes, tales como lecitina y poli(estearato de oxietileno); y conservantes, v.g., p-hidroxibenzoato de etilo.

Formas de dosificación adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones y análogas. Las mismas se pueden fabricar también en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o suspenderse en un medio inyectable estéril inmediatamente antes de su empleo. Las mismas pueden contener agentes de suspensión o dispersantes conocidos en la técnica.

La solubilidad en agua de los compuestos de fórmula (3) puede mejorarse por modificación de los sustituyentes C2' y/o C7. Por ejemplo, la solubilidad en agua puede incrementarse si X_1 es $-OX_6$ y R_{7a} es $-OR_{28}$, y X_6 y R_{28} son independientemente hidrógeno o $-COGCOR^1$ en donde

G es etileno, propileno, -CH=CH-, 1,2-ciclohexano, o 1,2-fenileno,

R^1 = base que contiene OH, NR^2R^3, OR^3, SR^3, $OCH_2CONR^4R^5$, OH,

R^2 = hidrógeno, metilo,

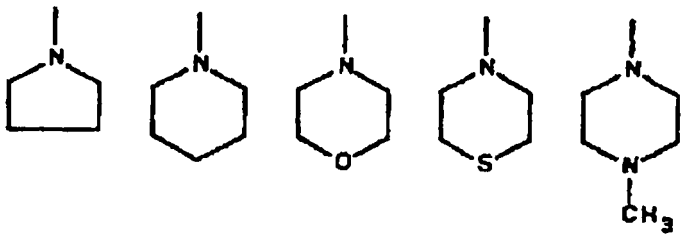
R^3 = $(CH_2)_nNR^6R^7$; $(CH_2)_nN^{\oplus}R^6R^7R^8X^{\ominus}$

n = 1 a 3,

R^4 = hidrógeno, alquilo inferior que contiene 1 a 4 carbonos,

R^5 = hidrógeno, alquilo inferior que contiene 1 a 4 carbonos, bencilo, hidroxietilo, CH_2CO_2H, dimetilaminoetilo,

R^6R^7 = alquilo inferior que contiene 1 ó 2 carbonos, bencilo o R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno de NR^6R^7, forma los anillos siguientes



R^8 = alquilo inferior que contiene 1 ó 2 carbonos, bencilo,

$X^{\ominus}$ = haluro,

base = NH_3, $(HOC_2H_4)_3N$, $N(CH_3)_3$, $CH_3N(C_2H_4OH)_2$, $NH_2(CH_2)_6NH_2$, N-metil-glucamina, NaOH, KOH.

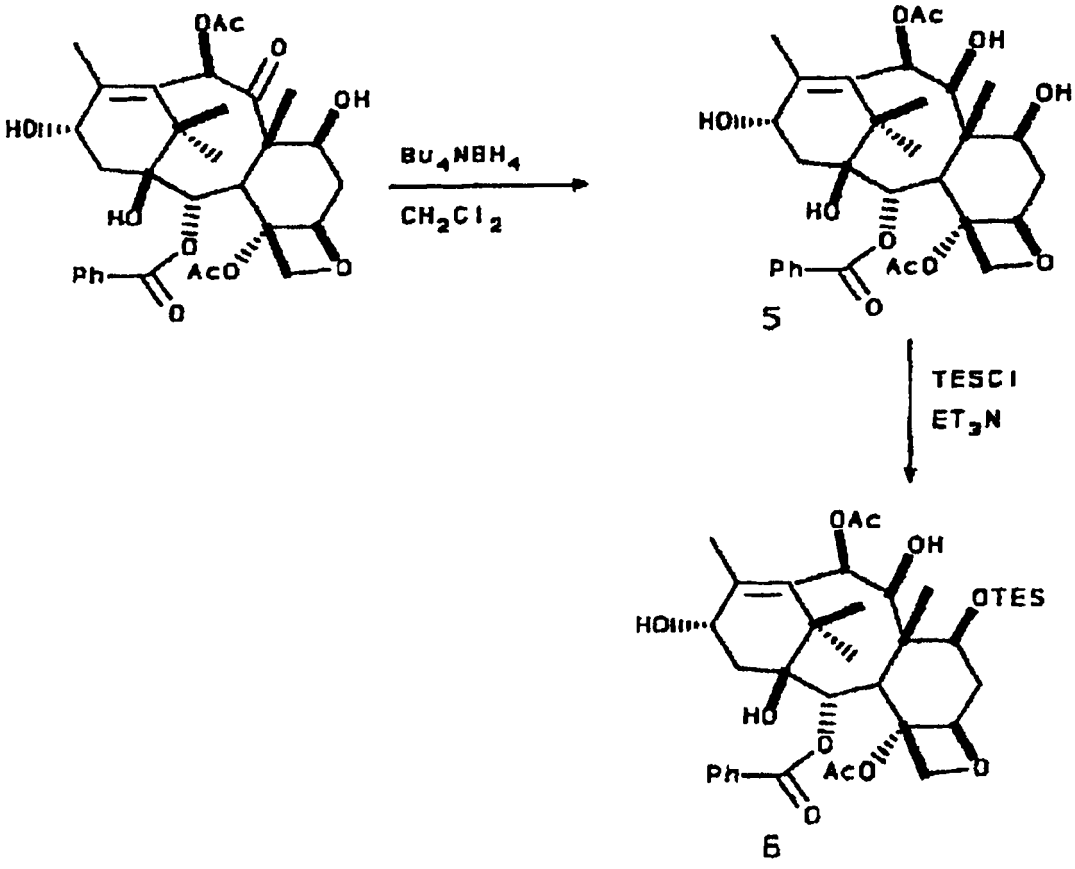
La preparación de compuestos en los cuales X_1 o X_2 es -COGCOR[1] se expone en Haugwitz, Patente U.S. 4.942.184, que se incorpora en esta memoria por referencia.

Alternativamente, la solubilidad puede incrementarse cuando X_1 es $-OX_6$ y X_6 es un radical que tiene la fórmula -COCX=CHX o -COX-CHX-CHX-SO_2O-M en donde X es hidrógeno, alquilo o arilo y M es hidrógeno, metal alcalino o un grupo amonio como se describe en Kingston *et al*., Patente U.S. No. 5.059.699 (incorporada en esta memoria por referencia).

Los taxanos que tienen sustituyentes C9 alternativos se pueden preparar por reducción selectiva del sustituyente ceto en C9 para dar el derivado β-hidroxi en C9 correspondiente. El agente reductor es preferiblemente un borohidruro y, muy preferiblemente, borohidruro de tetrabutilamonio (Bu_4NBH_4) o triacetoxiborohidruro.

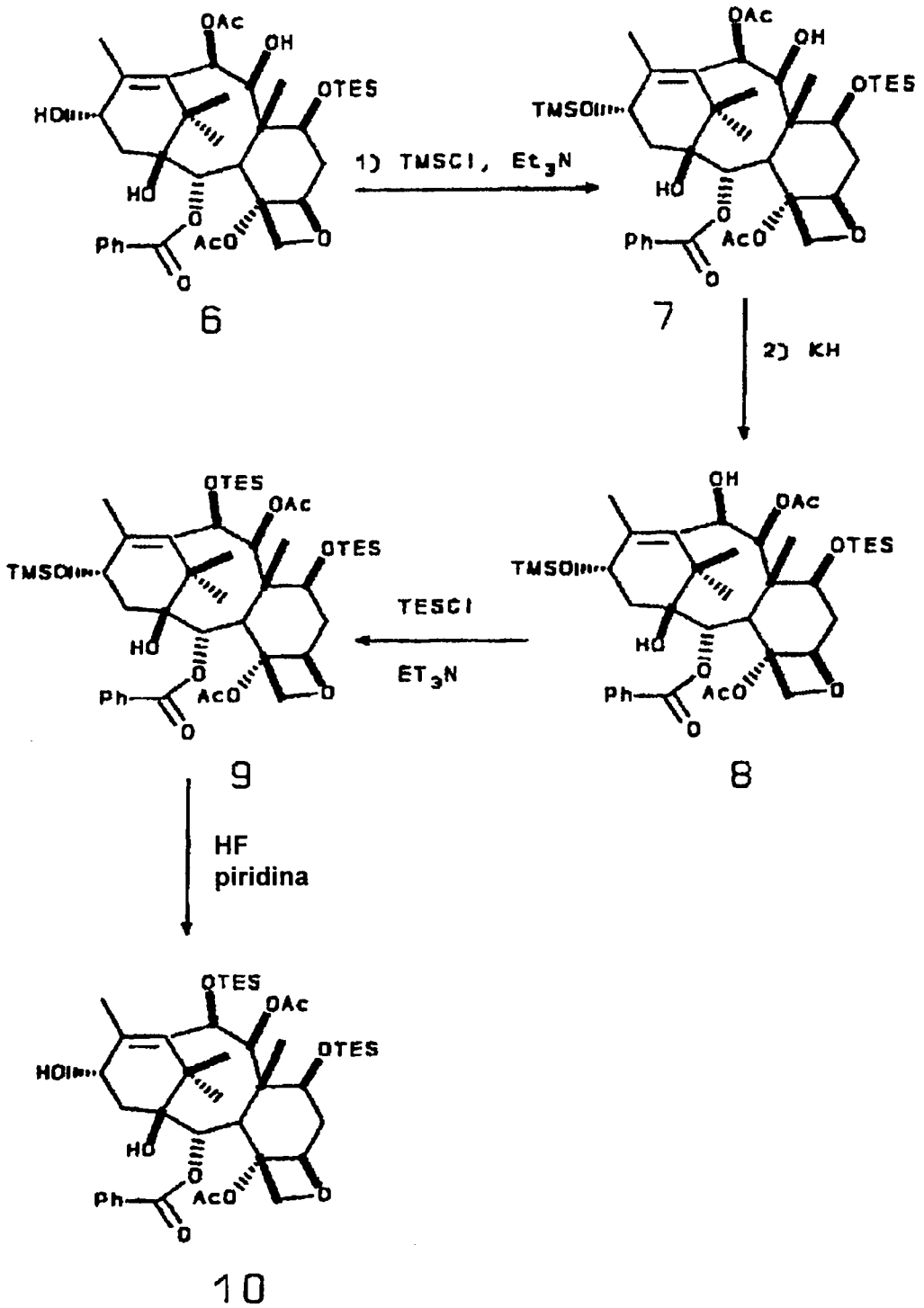
Como se ilustra en el Esquema de Reacción 1, la reacción de bacatina III con Bu_4NBH_4 en cloruro de metileno produce la 9-desoxo-9β-hidroxibacatina III 5. Después que el grupo hidroxi en C7 se ha protegido con el grupo protector trietilsililo, por ejemplo, una cadena lateral adecuada puede fijarse al derivado 9-β-hidroxi protegido en 7, 6, como se describe en otro lugar de esta memoria. La eliminación de los grupos protectores restantes produce así 9β-hidroxi-desoxo-taxol u otro taxano 9β-hidroxitetracíclico que tiene una cadena lateral en C13.

Esquema de Reacción 1



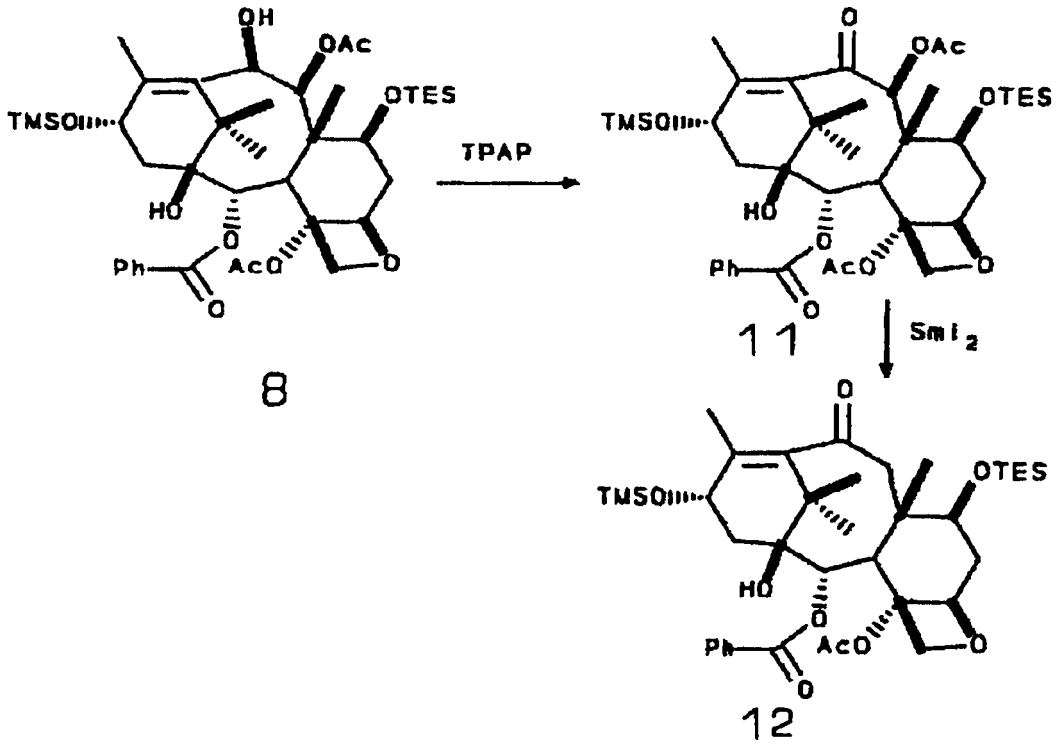
Alternativamente, el grupo hidroxi en C13 del derivado 9β-hidroxi protegido en 7, 6, se puede proteger con trimetilsililo u otro grupo protector que puede eliminarse selectivamente con relación al grupo protector de hidroxi en C7 como se ilustra en el Esquema de Reacción 2, para permitir la manipulación selectiva ulterior de los diversos sustituyentes del taxano. Por ejemplo, la reacción del 9β-hidroxi-derivado protegido en 7,13, 7, con KH hace que el grupo acetato migre desde C10 a C9 y el grupo hidroxi migre desde C9 a C10, produciendo de este modo el 10-desacetil-derivado 8. La protección del grupo hidroxi en C10 del 10-desacetil-derivado 8 con trietilsililo produce el derivado 9. La eliminación selectiva del grupo protector de hidroxi en C13 del derivado 9 produce el derivado 10 al cual puede fijarse una cadena lateral adecuada como se ha descrito arriba.

Esquema de Reacción 2



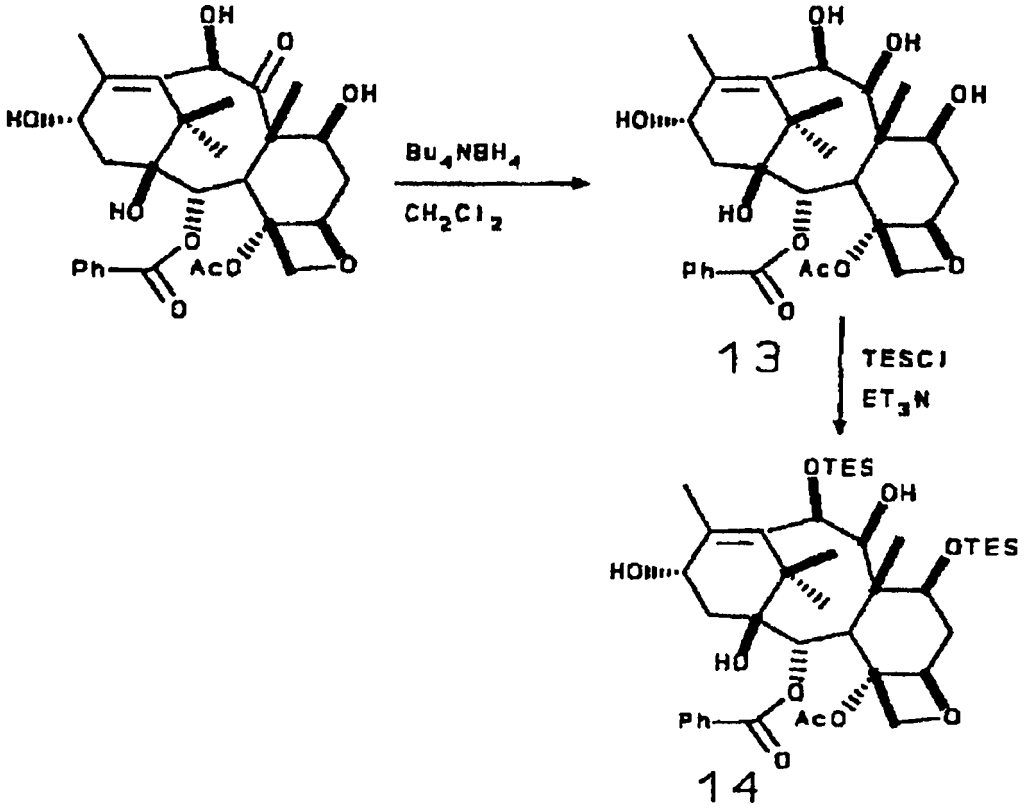
Como se muestra en el Esquema de Reacción 3, el 10-oxo-derivado 11 puede proporcionarse por oxidación del 10-desacetil-derivado 8. Después de ello, el grupo protector de hidroxi en C13 se puede eliminar selectivamente, seguido por fijación de una cadena lateral como se ha descrito arriba para dar 9-acetoxi-10-oxo-taxol u otros taxanos 9-acetoxi-10-oxotetracíclicos que tienen una cadena lateral en C13. Alternativamente, el grupo acetato en C9 se puede eliminar selectivamente por reducción del 10-oxo-derivado 11 con un agente reductor tal como diyoduro de samario para producir el 9-desoxo-10-oxo-derivado 12, del cual se puede eliminar selectivamente el grupo protector de hidroxi en C13, seguido por fijación de una cadena lateral como se ha descrito arriba para producir 9-desoxo-10-oxo-taxol u otros taxanos 9-desoxo-10-oxotetracíclicos que tienen una cadena lateral en C13.

Esquema de Reacción 3



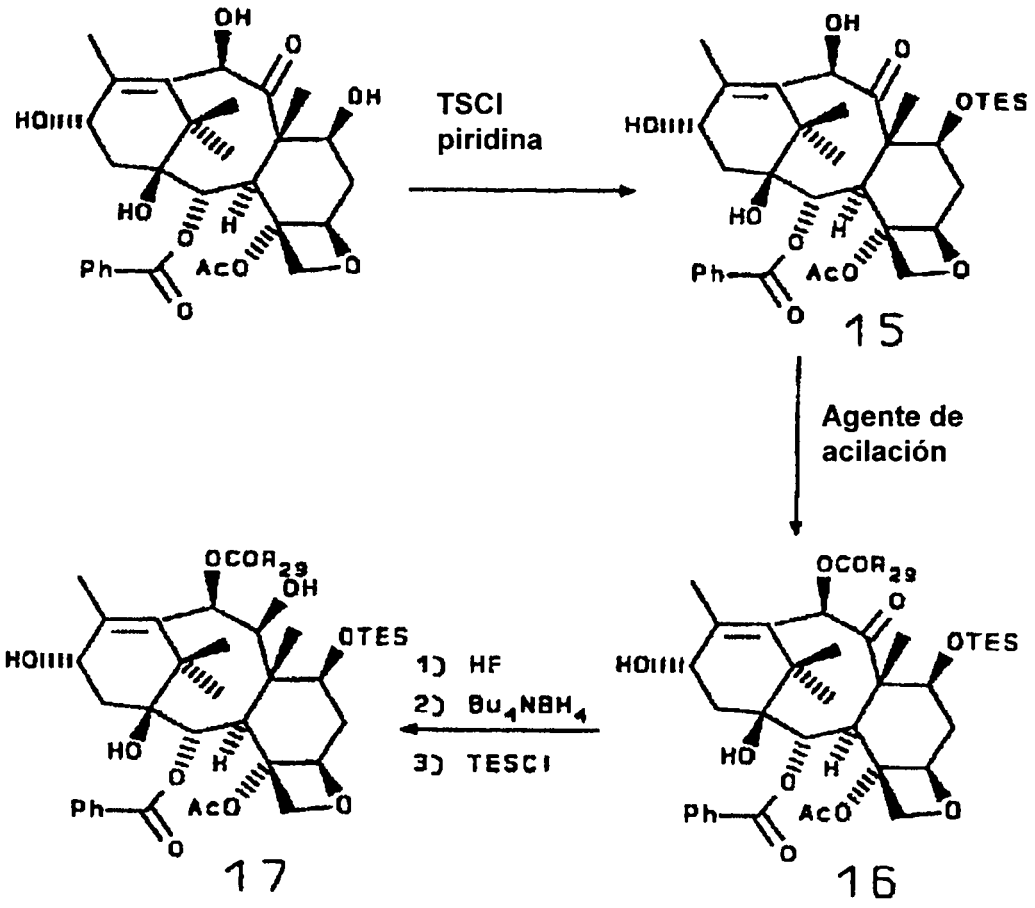
El Esquema de Reacción 4 ilustra una reacción en la cual se reduce 10-DAB para dar el pentaol 13. Los grupos hidroxilo en C7 y C10 del pentaol 13 se pueden proteger luego selectivamente con el grupo trietilsililo u otro grupo protector para producir el triol 14 al cual puede unirse una cadena lateral en C13 como se ha descrito arriba o, alternativamente, después de modificación ulterior de los sustituyentes tetracíclicos.

Esquema de Reacción 4



Los taxanos que tienen sustituyentes aciloxi en C9 y/o C10 distintos de acetato se pueden preparar utilizando 10-DAB como material de partida tal como se ilustra en el Esquema de Reacción 5. La reacción de 10-DAB con cloruro de trietilsililo en piridina produce la 10-DAB 15 protegida en 7. El sustituyente hidroxi en C10 de la 10-DAB 15 protegida en 7 puede acilarse luego fácilmente con cualquier agente de acilación estándar para producir el derivado 16 que tiene un nuevo sustituyente aciloxi en C10. La reducción selectiva del sustituyente ceto en C9 del derivado 16 produce el 9β-hidroxi-derivado 17 al cual se puede unir una cadena lateral en C13. Alternativamente, los grupos C10 y C9 pueden hacerse migrar como se expone anteriormente en el Esquema de Reacción 2.

Esquema de Reacción 5

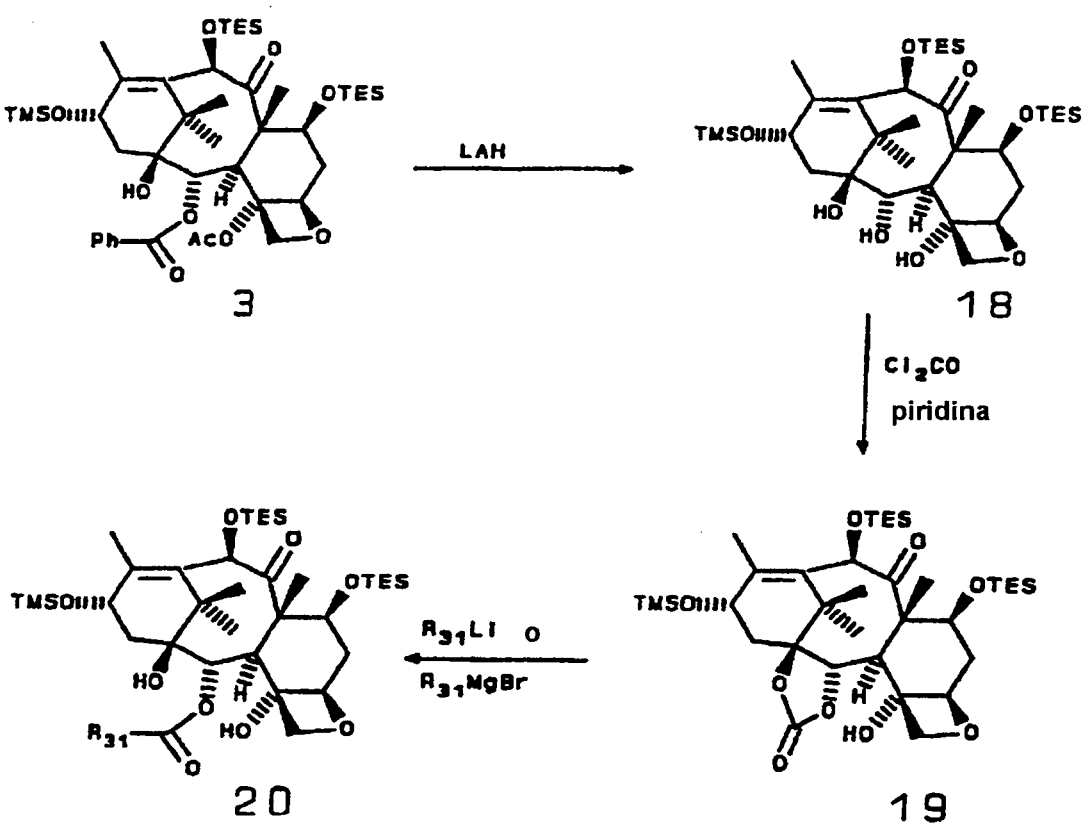


Los taxanos que tienen ésteres alternativos en C2 y/o C4 se pueden preparar utilizando bacatina III y 10-DAB como materiales de partida. Los ésteres en C_2 y/o C_4 de bacatina III y 10-DAB se pueden reducir selectivamente al alcohol o alcoholes correspondientes utilizando agentes reductores tales como LAH o Red-Al, y los nuevos ésteres pueden sustituirse después de ello utilizando agentes de acilación estándar tale como anhídridos y cloruros de ácido en combinación con una amina tal como piridina, trietilamina, DMAP, o diisopropil-etil-amina. Alternativamente, los alcoholes en C2 y/o C4 se pueden convertir en nuevos ésteres en C2 y/o C4 por formación del alcóxido correspondiente mediante tratamiento del alcohol con una base adecuada tal como LDA seguida por un agente de acilación tal como un cloruro de ácido.

Análogos de bacatina III y 10-DAB que tienen diferentes sustituyentes en C2 y/o C4 se pueden preparar como se expone en los Esquemas de Reacción 6-10. Para simplificar la descripción, se utiliza 10-DAB como el material de partida. Sin embargo, debe entenderse que se pueden producir derivados o análogos de bacatina III utilizando la misma serie de reacciones (excepto en lo que se refiere a la protección del grupo hidroxi en C10) reemplazando simplemente 10-DAB con bacatina III como el material de partida. Derivados de los análogos de bacatina III y 10-DAB que tienen sustituyentes diferentes en C10 y al menos en otra posición, por ejemplo C1, C2, C4, C7, C9 y C13, se pueden preparar luego por realización de cualquiera de las otras reacciones descritas en esta memoria y cualesquiera otras que estén dentro del nivel de experiencia en la técnica.

En el Esquema de Reacción 6, la 10-DAB protegida 3 se convierte en el triol 18 con hidruro de litio y aluminio. El triol 18 se convierte luego en el éster C4 correspondiente utilizando Cl_2CO en piridina seguido por un agente nucleófilo (v.g., reactivos de Grignard o reactivos de alquil-litio).

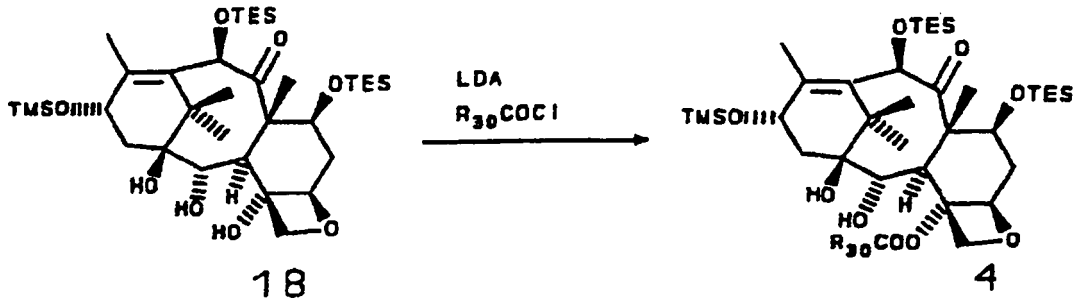
Esquema 6



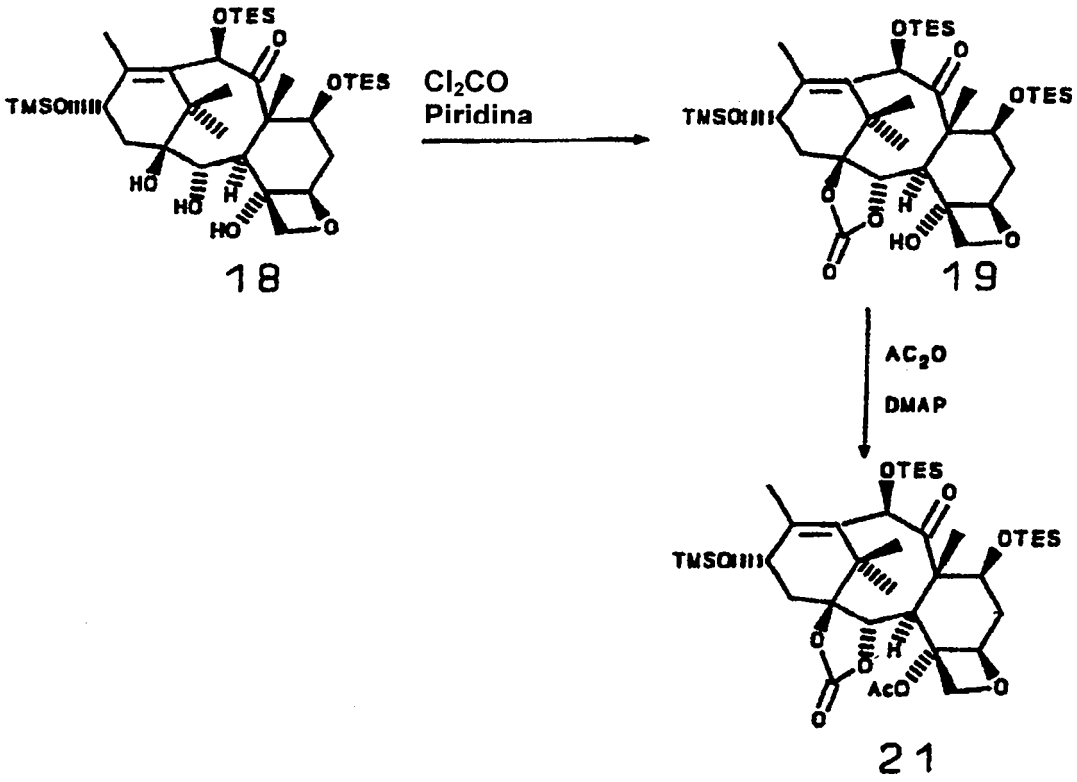
La desprotonación del triol 18 con LDA seguida por introducción de un cloruro de ácido selectivamente da el éster C4. Por ejemplo, cuando se utilizó cloruro de acetilo, el triol 18 se convirtió en el 1,2-diol 4 como se expone en el Esquema de Reacción 7.

El triol 18 puede convertirse también fácilmente en el 1,2-carbonato 19. La acetilación del carbonato 19 en condiciones estándar enérgicas proporciona el carbonato 21 como se describe en el Esquema de Reacción 8. La adición de alquil-litios o reactivos de Grignard al carbonato 19 proporciona el éster en C2 que tiene un grupo hidroxilo libre en C4 como se expone en el Esquema de Reacción 6.

Esquema 7

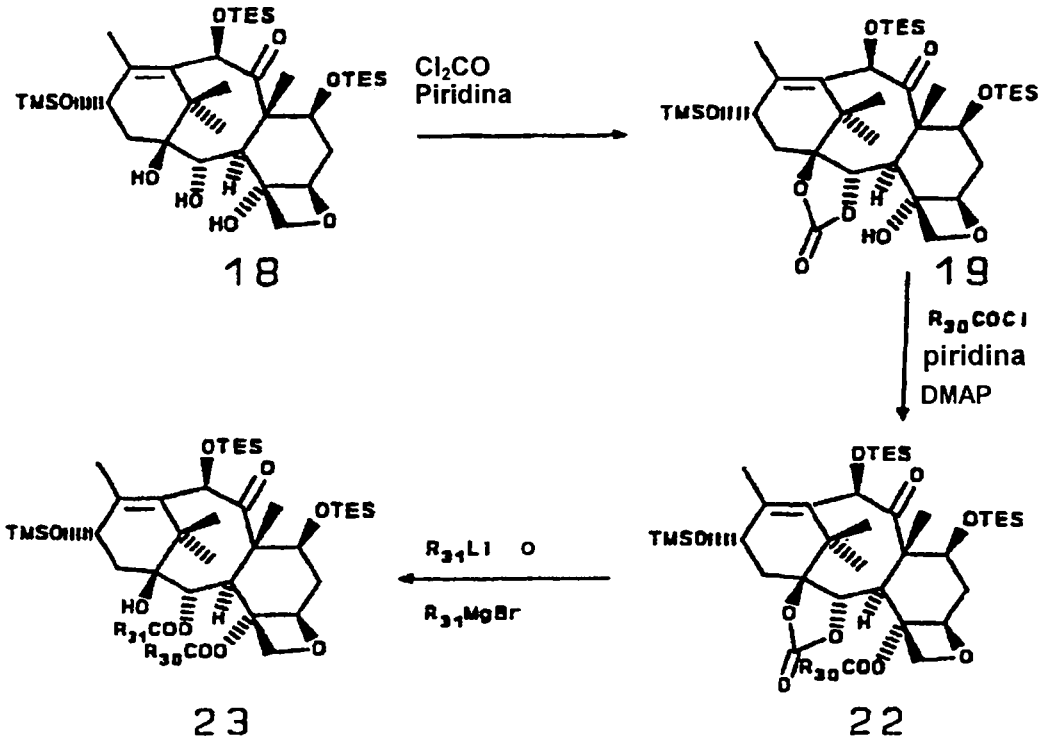


Esquema 8



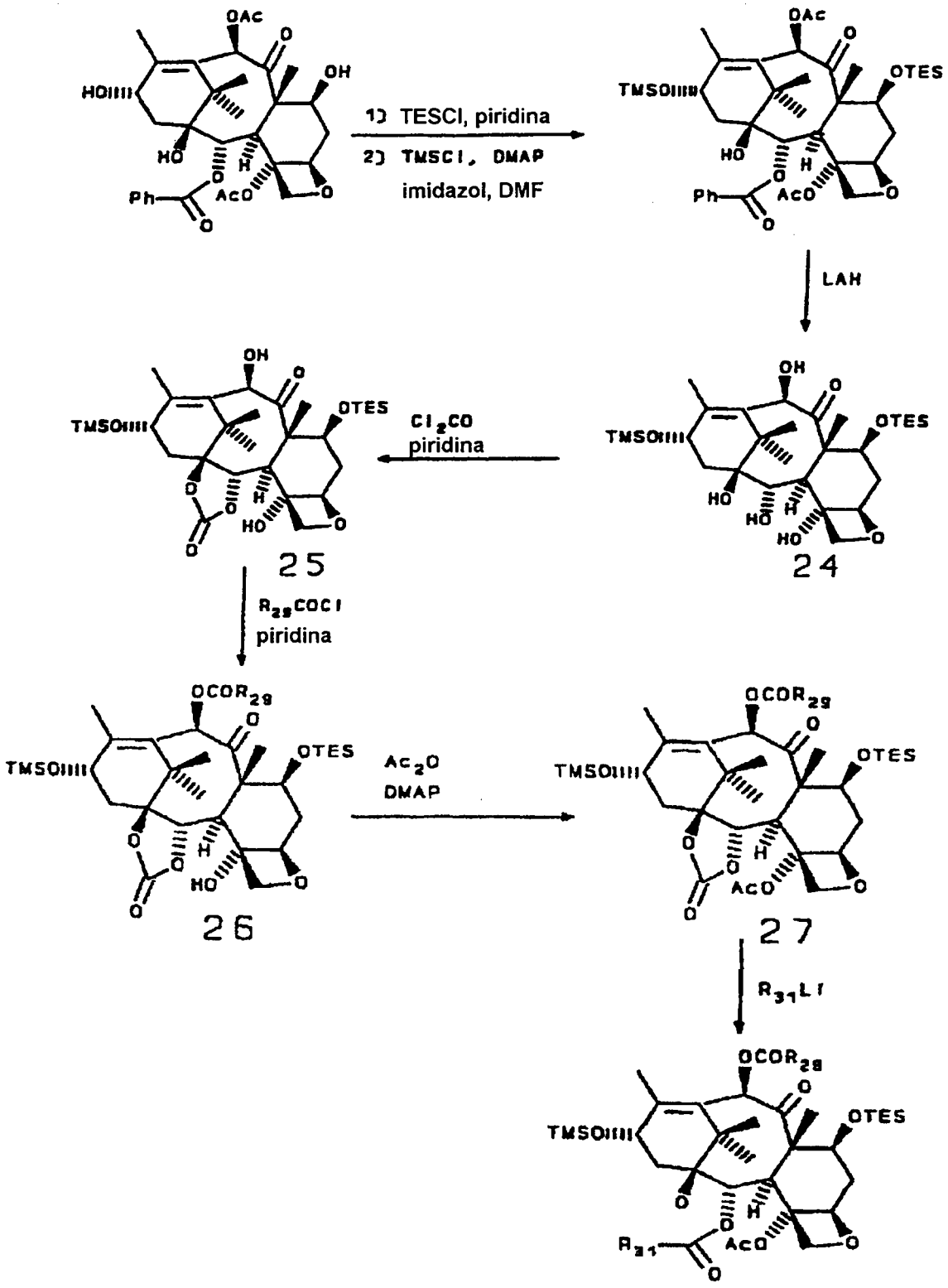
Como se expone en el Esquema de Reacción 9, otros sustituyentes en C4 pueden proporcionarse por reacción del carbonato 19 con un cloruro de ácido y una amina terciaria para producir el carbonato 22 que se hace reaccionar luego con alquil-litios o reactivos de Grignard para proporcionar derivados de 10-DAB que tienen nuevos sustituyentes en C2.

Esquema 9



Alternativamente, la bacatina III puede utilizarse como material de partida y hacerse reaccionar como se muestra en el Esquema de Reacción 10. Después de ser protegida en C7 y C13, la bacatina III se reduce con LAH para producir el 1,2,4,10-tetraol 24. El tetraol 24 se convierte en el carbonato 25 utilizando Cl_2CO y piridina, y el carbonato 25 se acila en C10 con un cloruro de ácido y piridina para producir el carbonato 26 (como se muestra) o con anhídrido acético y piridina (no representado). La acetilación del carbonato 26 en condiciones estándar enérgicas proporciona el carbonato 27 que se hace reaccionar luego con alquil-litios para proporcionar los derivados de bacatina III que tienen nuevos sustituyentes en C2 y C10.

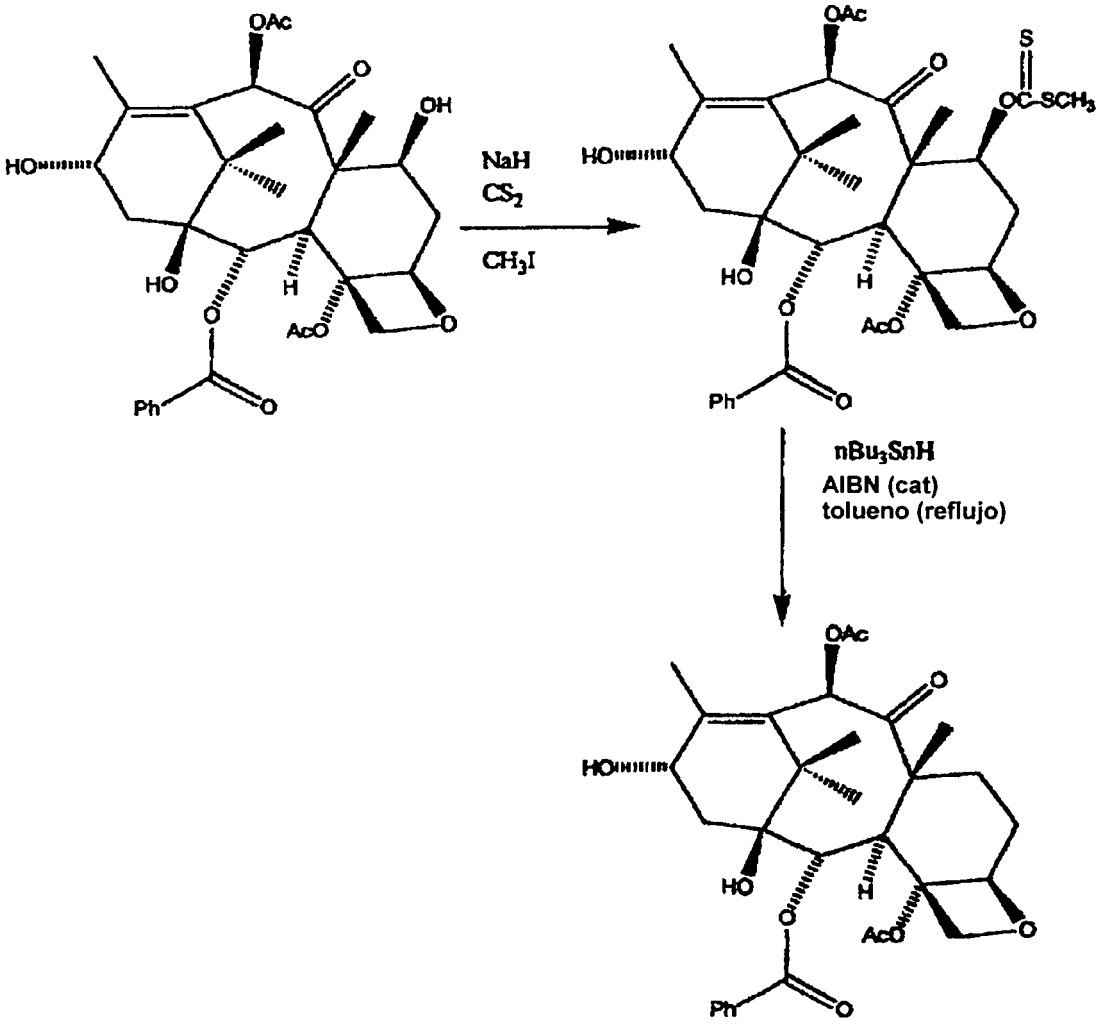
Esquema 10



Se pueden preparar 10-desacetoxi-derivados de bacatina III y 10-desoxi-derivados de 10-DAB por reacción de bacatina III o 10-DAB (o sus derivados) con diyoduro de samario. La reacción entre el taxano tetracíclico que tiene un grupo lábil en C10 y diyoduro de samario se puede llevar a cabo a 0ºC en un disolvente tal como tetrahidrofurano. Ventajosamente, el diyoduro de samario sustrae selectivamente el grupo lábil en C10, quedando inalteradas las cadenas laterales en C13 y otros sustituyentes en el núcleo tetracíclico. Después de ello, el sustituyente ceto en C9 se puede reducir para proporcionar los 9-desoxo-9β-hidroxi-10-desacetoxi- o 10-desoxi-derivados como se describe por lo demás en esta memoria.

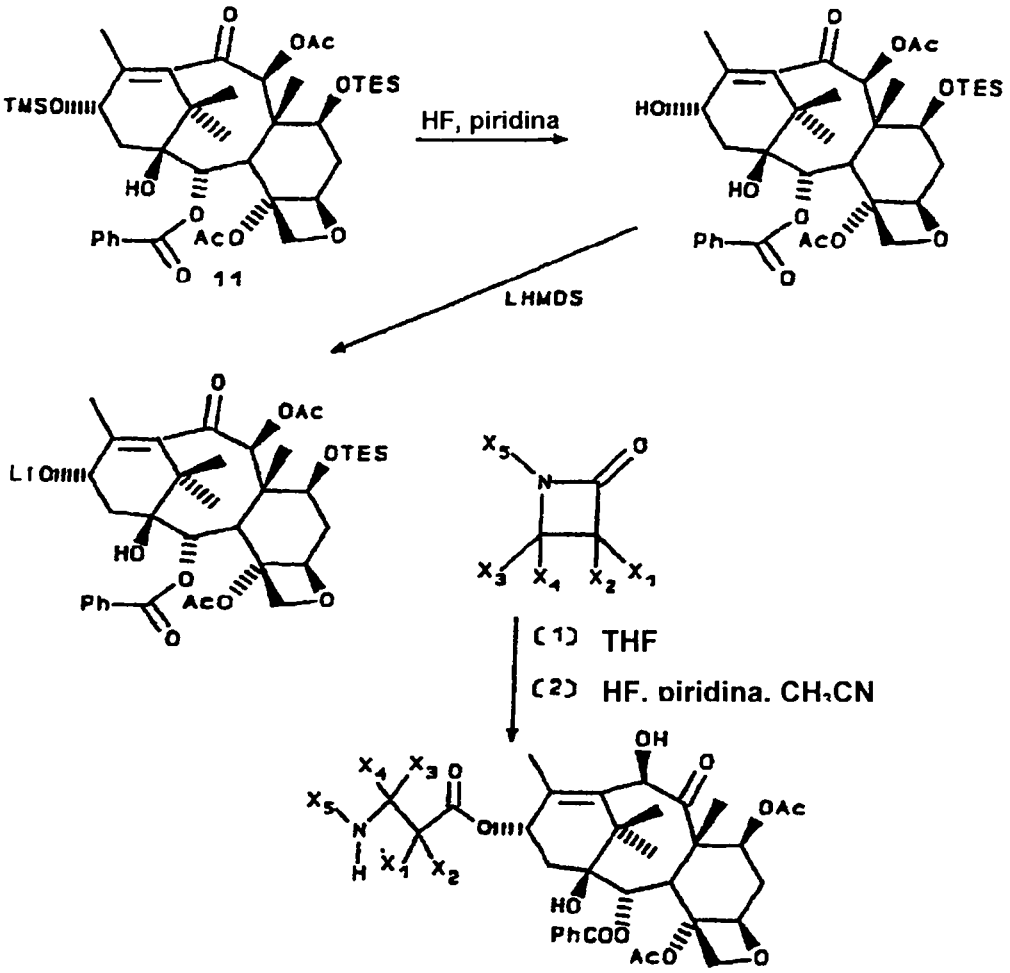
Los taxanos dihidrosustituidos en C7 se pueden preparar como se expone en el Esquema de Reacción 11.

Esquema de Reacción 11



Taxanos que tienen sustituyentes aciloxi en C7 se pueden preparar como se expone en el Esquema de Reacción 12. El 10-oxo-derivado 11 protegido en 7,13 se convierte en su alcóxido en C13 correspondiente por eliminación selectiva del grupo protector en C13 y reemplazamiento del mismo con un metal tal como litio. El alcóxido se hace reaccionar luego con una β-lactama u otro precursor de cadena lateral. La hidrólisis subsiguiente de los grupos protectores en C7 causa una migración del sustituyente hidroxi en C7 a C10, migración del sustituyente oxo en C10 a C9, y migración del sustituyente aciloxi en C9 a C7.

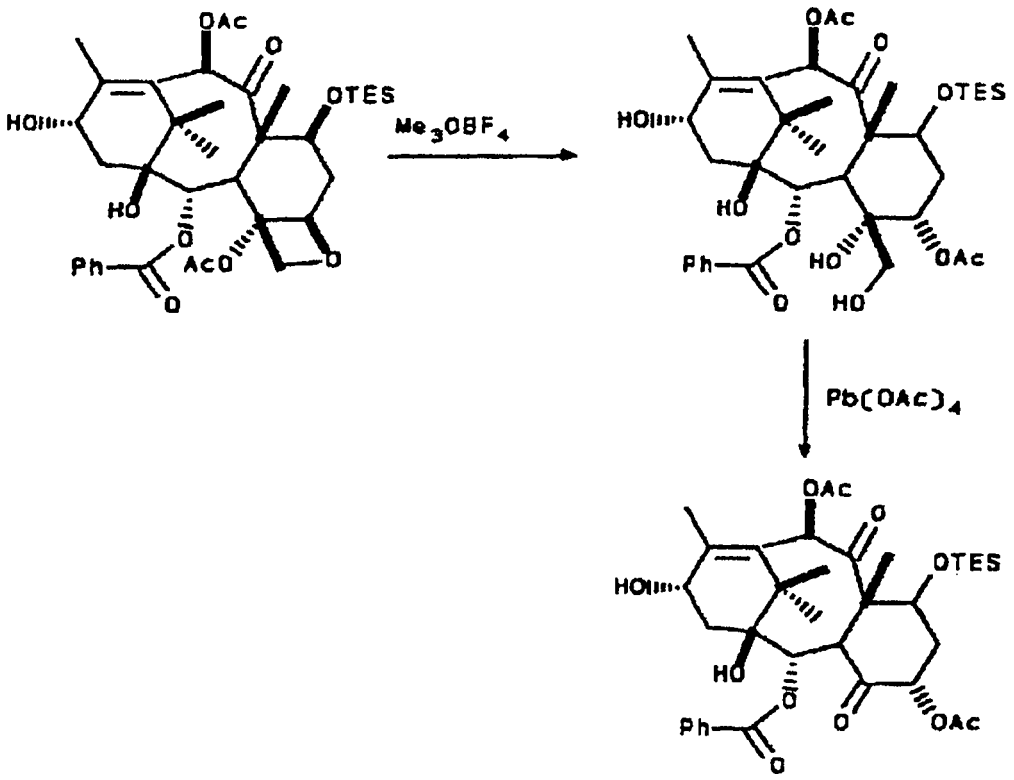
Esquema de Reacción 12



Existe naturalmente una gran diversidad de taxanos tricíclicos, y por manipulaciones análogas a las descritas en esta memoria, puede unirse una cadena lateral apropiada al oxígeno en C13 de estas sustancias. Alternativamente, como se muestra en el Esquema de Reacción 13, la 7-O-trietilsilil-bacatina III se puede convertir en un taxano tricíclico por la acción de tetrafluoroborato de trimetiloxonio en solución en cloruro de metileno. El diol producido reacciona luego con tetraacetato de plomo para proporcionar la cetona en C4 correspondiente.

(Esquema pasa a página siguiente)

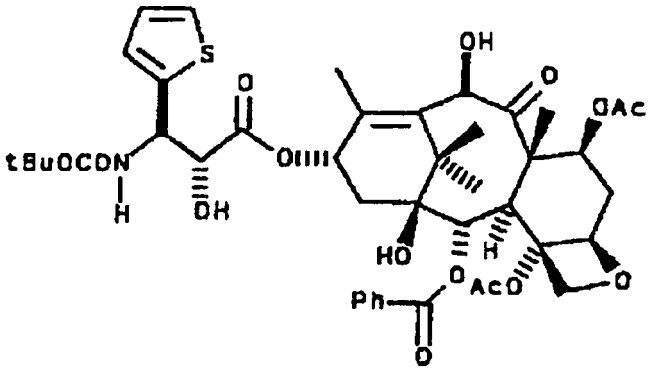
Esquema de Reacción 13



Se ha descubierto recientemente un taxano hidroxilado (14-hidroxi-10-desacetilbacatina III) en un extracto de acículas de tejo (*C&EN*, p. 36-37, 12 de abril de 1993). Derivados de este taxano hidroxilado que tienen los diversos grupos funcionales en C2, C4, etc. descritos anteriormente se pueden preparar también utilizando este taxano hidroxilado. Adicionalmente, el grupo hidroxi en C14 junto con el grupo hidroxi en C1 de 10-DAB se puede convertir en un 1,2-carbonato como se describe en *C&EN*, o el mismo puede convertirse en una diversidad de ésteres u otros grupos funcionales como se describe por lo demás en esta memoria en conexión con los sustituyentes en C2, C4, C7, C9, C10 y C13.

Los ejemplos siguientes se proporcionan para ilustrar más detalladamente la invención.

Ejemplo 1



(69-3)

Preparación de 3'-desfenil-3'-(2-tienil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-O-acetil-10-desacetil-taxol

A una solución de 7-O-trietilsilil-9-desoxi-9β-acetoxi-10-desacetoxi-10-ceto-bacatina (III) (33,2 mg, 0,047 mmol) en 0,5 ml de THF a -45ºC se añadieron gota a gota 0,05 ml de una solución 0,98 M de $LiN(SiMe_3)_2$ en hexano. Después de 0,5 h a -45ºC, se añadió gota a gota a la mezcla una solución de *cis*-1-t-butoxicarbonil-3-trietilsililoxi-

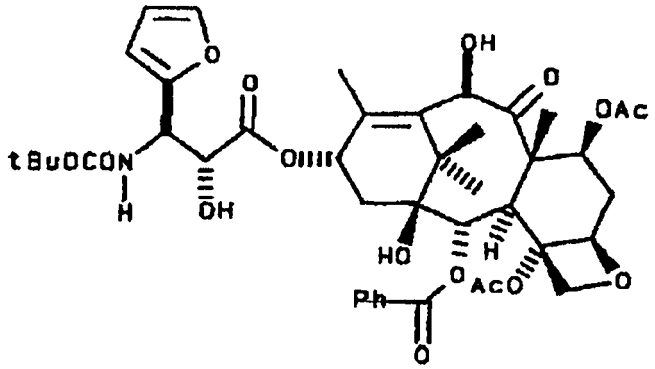
4-(2-tienil)azetidin-2-ona (54,2 mg, 0,141 mmol) en 0,5 ml de THF. La solución se calentó a 0ºC y se mantuvo a dicha temperatura durante 1 h antes de añadir 1 ml de una solución al 10% de AcOH en THF. La mezcla se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y acetato de etilo/hexano 60/40. La evaporación de la capa orgánica proporcionó un residuo que se purificó por filtración a través de gel de sílice para dar 46,5 mg de una mezcla que contenía (2'R,3'S)-2',7-(bis)-O-trietilsilil-3'-desfenil-3'-(2-tienil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-9-desoxi-9β-acetoxi-10-desacetoxi-10-ceto-taxol y una pequeña cantidad del isómero (2'S,3'R).

A una solución de 46,5 mg (0,043 mmol) de la mezcla obtenida por la reacción previa en 3,5 ml de acetonitrilo y 0,15 ml de piridina a 0ºC se añadieron 0,50 ml de HF acuoso al 48%. La mezcla se agitó a 0ºC durante 3 h, luego a 25ºC durante 13 h, y se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La evaporación de la solución en acetato de etilo dio 32,7 mg de un material que se purificó por cromatografía súbita para dar 22,2 mg (61%) de 3'-desfenil-3'-(2-tienil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-O-acetil-10-desacetil-taxol, que se recristalizó en metanol/agua.

P.f. 140,5-143ºC; $[\alpha]^{25}_{Na}$ -58,6º (c 0,00245, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,11 (d, J = 6,9 Hz, 2H, benzoato orto), 7,62 (m, 1H, benzoato para), 7,51 (m, 2H, benzoato meta), 7,29 (dd, J = 5,5, 1,4 Hz, 1H, tienilo), 7,09 (d, J = 3,2 Hz, 1H, tienilo), 7,01 (dd, J = 3,7, 1,4 Hz, 1H, tienilo), 6,22 (dd, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H, H13), 5,68 (d, J = 6,9 Hz, 1H, H2), 5,51 (d, J = 8,7 Hz, H7), 5,45 (dd, J = 10,5, 7,3 Hz, 1H, H3'), 5,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H, NH), 5,32 (s, 1H, H10), 4,93 (dd, J = 9,6, 1,8 Hz, 1H, H5), 4,64 (s, 1H, H2'), 4,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H20α), 4,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H20β), 4,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H, 10 OH), 4,00 (d, J = 6,9 Hz, 1H, H3), 3,46 (m, 1H, 2' OH), 2,54 (m, 1H, H6α), 2,39 (s, 3H, 4Ac), 2,33 (m, 2H, H14α), 2,01 (m, 1H, H14β), 1,99 (s, 3H, 7Ac), 1,92 (br s, 3H, Me18), 1,90 (m, 1H, H6β), 1,70 (s, 3H, Me19), 1,53 (s, 1H, 1 OH), 1,35 (s, 9H, 3Me t-butoxi), 1,23 (s, 3H, Me17), 1,10 (s, 3H, Me16).

Ejemplo 2



(69-4)

Preparación de 3'-desfenil-3'-(2-furil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-O-acetil-10-desacetil-taxol

A una solución de 7-O-trietilsilil-9-desoxi-9β-acetoxi-10-desacetoxi-10-ceto-bacatina (III) (33,0 mg, 0,047 mmol) en 0,5 ml de THF a -45ºC se añadieron gota a gota 0,05 ml de una solución 0,98 M de $LiN(SiMe_3)_2$ en hexano. Después de 0,5 h a -45ºC, se añadió gota a gota a la mezcla una solución de *cis*-1-t-butoxicarbonil-3-trietilsililoxi-4-(2-furil)azetidin-2-ona (52,0 mg, 0,141 mmol) en 0,5 ml de THF. La solución se calentó a 0ºC y se mantuvo a dicha temperatura durante 1 h antes de añadir 1 ml de una solución al 10% de AcOH en THF. La mezcla se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y acetato de etilo/hexano 60/40. La evaporación de la capa orgánica proporcionó un residuo que se purificó por filtración a través de gel de sílice para dar 42,1 mg de una mezcla que contenía (2'R,3'S)-2',7-(bis)-O-trietilsilil-9-desoxi-9β-acetoxi-10-desacetoxi-10-ceto-bacatina III y una pequeña cantidad del isómero (2'S,3'R).

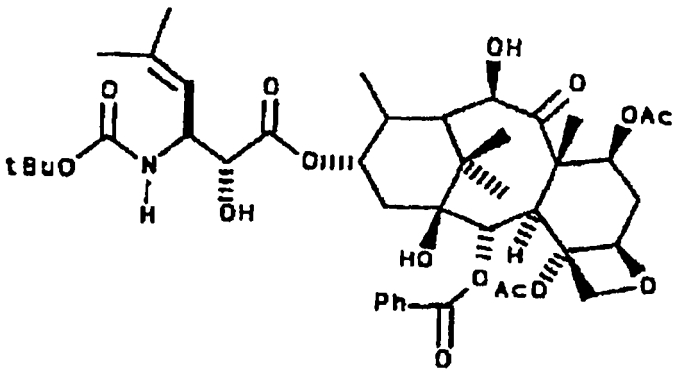
A una solución de 42,1 mg (0,045 mmol) de la mezcla obtenida a partir de la reacción previa en 3,5 ml de acetonitrilo y 0,15 ml de piridina a 0ºC se añadieron 0,50 ml de HF acuoso al 48%. La mezcla se agitó a 0ºC durante 3 h, luego a 25ºC durante 13 h, y se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo.

La evaporación de la solución en acetato de etilo dio 31,2 mg de un material que se purificó por recristalización con éter/hexano para dar 24,2 mg (57%) de 3'-desfenil-3'-(2-furil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-O-acetil-10-desacetil-taxol.

P.f. 148-150,5ºC; $[\alpha]^{25}_{Na}$ -56,9º (c 0,0024, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,11 (d, J = 7,3 Hz, 2H, benzoato orto), 7,61 (m, 1H, benzoato para), 7,50 (m, 2H, benzoato meta), 7,42 (m, 1H, furilo), 6,38 (m, 1H, furilo), 6,33 (m, 1H, furilo), 6,23 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H, H13), 5,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H, H2), 5,48 (dd, J = 10,5, 7,3 Hz, 1H, H3'), 5,35 (d, J = 8,7 Hz, H7), 5,33 (s, 1H, H10), 5,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H, NH), 4,93 (dd, J = 9,6, 1,8 Hz, 1H, H5), 4,71 (s, 1H, H2'), 4,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H20α), 4,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H20β), 4,02 (d, J = 6,9, 1H, H3), 3,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H, 10 OH), 3,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H, 2' OH), 2,53 (m, 1H, H6α), 2,41 (s, 3H, 4Ac), 2,33 (m, 2H, H14α), 2,30 (m, 1H, H14β), 1,99 (s, 3H, 7Ac), 1,96 (br s, 3H, Me18), 1,93 (m, 1H, H6β), 1,85 (s, 3H, Me19), 1,62 (s, 1H, 1 OH), 1,36 (s, 9H, 3Me t-butoxi), 1,22 (s, 3H, Me17), 1,10 (s, 3H, Me16).

Ejemplo 3



(70:1)

Preparación de 3'-desfenil-3'-(isobutenil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-O-acetil-10-desacetil-taxol

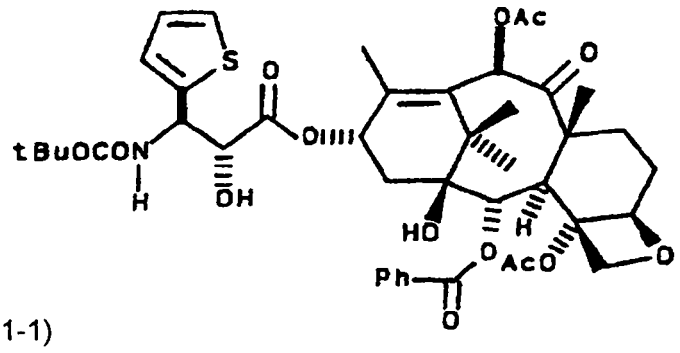
A una solución de 7-O-trietilsilil-9-desoxi-9β-acetoxi-10-desacetoxi-10-ceto-bacatina (III) (33,0 mg, 0,047 mmol) en 0,5 ml de THF a -45ºC se añadieron gota a gota 0,05 ml de una solución 0,98 M de $LiN(SiMe_3)_2$ en hexano. Después de 0,5 h a -45ºC, se añadió gota a gota a la mezcla una solución de *cis*-1-t-butoxicarbonil-3-(2-metoxi-isopropiloxi)-4-isobutenilazetidin-2-ona (44,1 mg, 0,141 mmol) en 0,5 ml de THF. La solución se calentó a 0ºC y se mantuvo a dicha temperatura durante 1 h antes de añadir 1 ml de una solución al 10% de AcOH en THF. La mezcla se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y acetato de etilo/hexano 60/40. La evaporación de la capa orgánica dio un residuo que se purificó por filtración a través de gel de sílice para dar 41,9 mg de una mezcla que contenía (2'R,3'S)-2'-O-(2-metoxi-isopropil)-7-O-trietilsilil-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-9-desoxi-9β-acetoxi-10-desacet-oxi-10-ceto-taxol y una pequeña cantidad del isómero (2'S,3'R).

A una solución de 41,9 mg (0,045 mmol) de la mezcla obtenida a partir de la reacción previa en 3,5 ml de aceto-nitrilo y 0,15 ml de piridina a 0ºC se añadieron 0,50 ml de HF acuoso al 48%. La mezcla se agitó a 0ºC durante 3 h, luego a 25ºC durante 13 h, y se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La evaporación de la solución en acetato de etilo dio 32,4 mg de un material que se agitó con 1,0 g de gel de sílice en 5 ml de cloruro de metileno a la temperatura ambiente en 48 h. La capa orgánica se purificó por filtración a través de gel de sílice para dar 26,2 mg (70%) de 3'-desfenil-3'-(isobutenil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-O-acetil-10-desacetil-taxol.

P.f. 136-139ºC; $[\alpha]^{25}_{Na}$ -60,2º (c 0,0025, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,10 (d, J = 7,3 Hz, 2H, benzoato orto), 7,61 (m, 1H, benzoato para), 7,48 (m, 2H, benzoato meta), 6,16 (td, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H, H13), 5,68 (d, J = 6,9 Hz, 1H, H2), 5,48 (dd, J = 10,5, 7,3 Hz, 1H, H7), 5,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H10), 5,32 (d, J = 9,2 Hz, 1H, NH), 4,94 (dd, J = 9,6 , 1,8 Hz, 1H, H5), 4,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Me_2C=C<u>H</u>-), 4,75 (td, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H, H3'), 4,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H20α), 4,23 (d, J = 2,7 Hz, 1H, H2'), 4,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H20β), 4,01 (d, J = 6,9 Hz, 1H, H3), 3,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H, 10 OH), 3,68 (m, 1H, 2'OH), 2,54 (m, 1H, H6α), 2,37 (s, 3H, 4Ac), 2,35 (m, 1H, H14α), 2,01 (m, 1H, H14β), 1,99 (s, 3H, 7Ac), 1,98 (br s, 3H, Me18), 1,93 (m, 1H, H6β), 1,85 (s, 3H, Me19), 1,77 (s, 6H, 2Me de isobutenilo), 1,61 (s, 1H, 7 OH), 1,37 (s, 9H, 3Me t-butoxi), 1,23 (s, 3H, Me17), 1,10 (s, 3H, Me16).

Ejemplo 4



(71-1)

Preparación de 3'-desfenil-3'-(2-tienil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-taxol

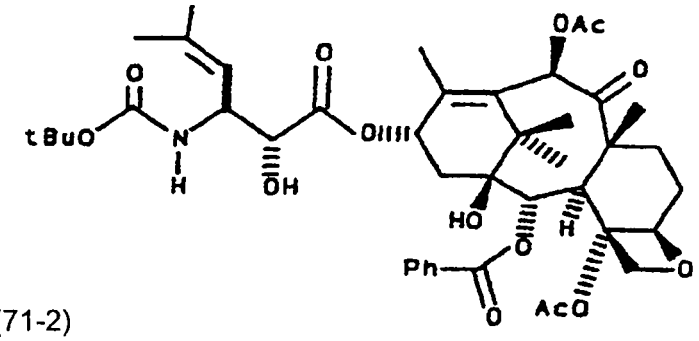
A una solución de 7-deshidroxi-bacatina (III) (50,0 mg, 0,082 mmol) en 1,0 ml de THF a -45ºC se añadieron gota a gota 0,09 ml de una solución 0,98 M de $LiN(SiMe_3)_2$ en hexano. Después de 0,5 h a -45ºC, se añadió gota a gota a la mezcla una solución de *cis*-1-t-butoxicarbonil-3-trietilsililoxi-4-(2-tienil)azetidin-2-ona (94,2 mg, 0,25 mmol) en 1,0 ml de THF. La solución se calentó a 0ºC y se mantuvo a dicha temperatura durante 1 hora antes de añadir 1 ml de una solución al 10% de AcOH en THF. La mezcla se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y acetato de etilo/hexano 60/40. La evaporación de la capa orgánica dio un residuo que se purificó por filtración a través de gel de sílice para dar 63,8 mg de una mezcla que contenía (2'R,3'S)-2'-O-trietilsilil-3'-desfenil-3'-(2-tienil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-taxol y una pequeña cantidad del isómero (2'S,3'R).

A una solución de 63,8 mg (0,067 mmol)de la mezcla obtenida por la reacción anterior en 5,5 ml de acetonitrilo y 0,24 ml de piridina a 0ºC se añadieron 0,8 ml de HF acuoso al 48%. La mezcla se agitó a 0ºC durante 3 h, luego a 25ºC durante 13 h, y se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La evaporación de la solución en acetato de etilo dio 59,2 mg de un material que se purificó por cromatografía súbita para dar 54,2 mg (96%) de 3'-desfenil-3'-(2-tienil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-taxol, que se recristalizó en metanol/agua.

P.f. 148-151ºC; $[\alpha]^{25}_{Na}$ -50,2º (c 0,0025, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,13 (d, J=7,1 Hz, 2H, benzoato orto), 7,60 (m, 1H, benzoato para), 7,49 (m, 2H, benzoato meta), 7,27 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H, tienilo), 7,07 (d, J=3,3 Hz, 1H, tienilo), 7,01 (dd, J=5,1, 3,3 Hz, 1H, tienilo), 6,43 (s, 1H, H10), 6,23 (dd, J=9,0, 0,9 Hz, IH, H13), 5,68 (d, J=7,2 Hz, 1H, H2), 5,50 (d, J=9,6 Hz, 1H, H3'), 5,32 (d, J=7,2 Hz, 1H, NH), 4,93 (dd, J=9,0, 2,1 Hz, 1H, H5), 4,64 (d, J=3,3 Hz, 1H, H2'), 4,33 (d, J=9,0 Hz, 1H, H20α), 4,19 (d, J=9,0 Hz, 1H, H20β), 3,76 (d, J=6,6 Hz, 1H, H3), 3,43 (m, 1H, 2'OH), 2,38 (s, 3H, 4Ac), 2,34 (m, 1H, H14α), 2,31 (m, 1H, H14β), 2,28 (m, 1H, H6α), 2,08 (m, 1H, H7α), 1,95 (m, 1H, H6β), 1,86 (br s, 3H, Me18), 1,71 (s, 3H, Me19), 1,66 (s, 1H, 1 OH), 1,57 (m, 1H, H7β), 1,30 (s, 9H, 3Me t-butoxi), 1,24 (s, 3H, Me16), 1,16 (s, 3H, Me17) .

Ejemplo 5



(71-2)

Preparación de 3'-desfenil-3'-(isobutenil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-taxol

A una solución de 7-deshidroxi-bacatina (III) (38,7 mg, 0,063 mmol) en 0,8 ml de THF a -45ºC se añadieron gota a gota 0,08 ml de una solución 0,98 M de $LiN(SiMe_3)_2$ en hexano. Después de 0,5 h a -45ºC, se añadió gota a gota a la mezcla una solución de *cis*-1-t-butoxicarbonil-3-(2-metoxi-isopropiloxi)-4-(isobutenil)-azetidin-2-ona (59,0 mg, 0,19 mmol) en 0,8 ml de THF. La solución se calentó a 0ºC y se mantuvo a dicha temperatura durante 1 h antes de añadir 1 ml de una solución al 10% de AcOH en THF. La mezcla se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y acetato de etilo/hexano 60/40. La evaporación de la capa orgánica dio un residuo que se purificó por filtración a través de gel de

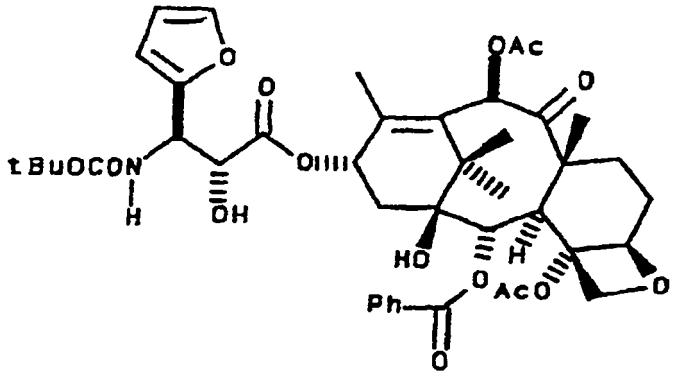
sílice para dar 43,4 mg de una mezcla que contenía (2'R,3'S)-2'-O-(2-metoxi-isopropil)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-taxol y una pequeña cantidad del isómero (2'S,3'R).

A una solución de 43,4 mg (0,049 mmol) de la mezcla obtenida por la reacción previa en 3,5 ml de acetonitrilo y 0,15 ml de piridina a 0ºC se añadieron 0,5 ml de HF acuoso al 48%. La mezcla se agitó a 0ºC durante 3 h, luego a 25ºC durante 13 h, y se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La evaporación de la solución en acetato de etilo dio 40,2 mg de un material que se purificó por cromatografía súbita para dar 34,1 mg (86%) de 3'-desfenil-3'-(isobutenil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-taxol, que se recristalizó en metanol/agua.

P.f. 142-144ºC; $[\alpha]^{25}_{Na}$ -53,3º (c 0,0024, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,13 (d, J=7,3 Hz, 2H, benzoato orto), 7,60 (m, 1H, benzoato para), 7,47 (m, 2H, benzoato meta), 6,41 (s, 1H, H10), 6,20 (dd, J=9,0, 0,9 Hz, 1H, H13), 5,67 (d, J=7,2 Hz, 1H, H2), 5,39 (d, J=6,9 Hz, 1H, NH), 5,32 (d, J=9,0 Hz, 1H, H3'), 4,93 (dd, J=8,7, 2,1 Hz,1H, H5), 4,81 (d, J=8,7 Hz, 1H, Me_2C=CH-), 4,61 (d, J=3,3 Hz, 1H, H2'), 4,30 (d, J=8,1 Hz, 1H, H20α), 4,17 (d, J=8,1 Hz, 1H, H20β), 3,75 (d, J=6,6 Hz, 1H, H3), 3,41 (m, 1H, 2'OH), 2,36 (s, 3H, 4Ac), 2,33 (m, 1H, H14α), 2,30 (m, 1H, H14β), 2,26 (m, 1H, H6α), 2,08 (m, 1H, H7α), 1,94 (m, 1H, H6β), 1,85 (br s, 3H, Me18), 1,73 (s, 6H, 2Me de isobutenilo), 1,70 (s, 3H, Me19), 1,66 (s, 1H, 1 OH), 1,53 (m, 1H, H7β), 1,41 (s, 9H, 3Me t-butoxi), 1,25 (s, 3H, Me16), 1,15 (s, 3H, Me17).

Ejemplo 6



(71-3)

Preparación de 3'-desfenil-3'-(2-furil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-taxol

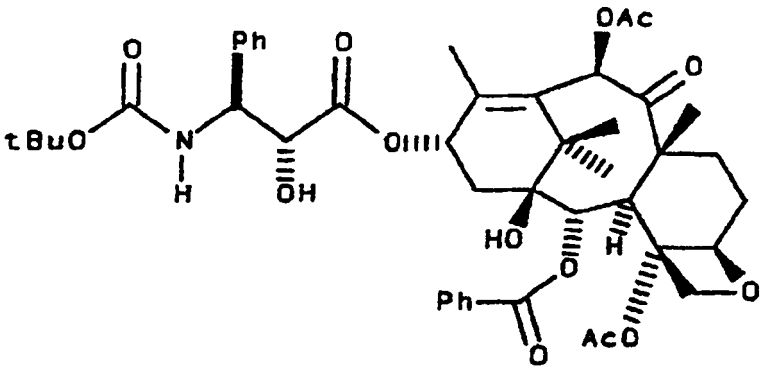
A una solución de 7-deshidroxi-bacatina (III) (40,0 mg, 0,065 mmol) en 0,8 ml de THF a -45ºC se añadieron gota a gota 0,08 ml de una solución 0,98 M de $LiN(SiMe_3)_2$ en hexano. Después de 0,5 h a -45ºC, se añadió gota a gota a la mezcla una solución de *cis*-1-t-butoxicarbonil-3-trietilsililoxi-4-(2-furil)azetidin-2-ona (71,8 mg, 0,20 mmol) en 1,0 ml de THF. La solución se calentó a 0ºC y se mantuvo a dicha temperatura durante 1 h antes de añadir 1 ml de una solución al 10% de AcOH en THF. La mezcla se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y acetato de etilo/hexano 60/40. La evaporación de la capa orgánica dio un residuo que se purificó por filtración a través de gel de sílice para dar 56,0 mg de una mezcla que contenía (2'R,3'S)-2'-O-trietilsilil-3'-desfenil-3'-(2-furil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-taxol y una pequeña cantidad del isómero (2'S,3'R).

A una solución de 56,0 mg (0,060 mmol) de la mezcla obtenida por la reacción anterior en 4,5 ml de acetonitrilo y 0,20 ml de piridina a 0ºC se añadieron 0,66 ml de HF acuoso al 48%. La mezcla se agitó a 0ºC durante 3 h, luego a 25ºC durante 13 h, y se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La evaporación de la solución en acetato de etilo dio 45,7 mg de un material que se purificó por cromatografía súbita para dar 37,2 mg (75%) de 3'-desfenil-3'-(2-furil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-taxol, que se recristalizó en metanol/agua.

P.f. 143-146ºC; $[\alpha]^{25}_{Na}$ -56,2º (c 0,0026, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,13 (d, J=7,1 Hz, 2H, benzoato orto), 7,61 (m, 1H, benzoato para), 7,48 (m, 2H, benzoato meta), 7,41 (m, 1H, furilo), 6,42 (s, 1H, H10), 6,38 (m, 1H, furilo), 6,33 (m, 1H, furilo), 6,22 (dd, J=9,0, 0,9 Hz, 1H, H13), 5,66 (d, J=7,2 Hz, 1H, H2), 5,42 (d, J=9,6 Hz, 1H, H3'), 5,27 (d, J=7,2 Hz, 1H, NH), 4,92 (dd, J=9,0, 2,1 Hz,1H, H5), 4,61 (d, J=3,3 Hz, 1H, H2'), 4,32 (d, J=9,0 Hz,1H, H20α), 4,20 (d, J=9,0 Hz, 1H, H20β), 3,77 (d, J=6,6 Hz,1H, H3), 3,41 (m, 1H, 2'OH), 2,37 (s, 3H, 4Ac), 2,32 (m, 1H, H14α), 2,29 (m, 1H, H14β), 2,22 (m, 1H, H6α), 2,06 (m, 1H, H7α), 1,92 (m, 1H, H6β), 1,86 (br s, 3H, Me18), 1,70 (s, 3H, Me19), 1,64 (s, 1H, 1 OH), 1,55 (m, 1H, H7β), 1,30 (s, 9H, 3Me t-butoxi), 1,25 (s, 3H, Me16), 1,16 (s, 3H, Me17).

Ejemplo 7



(71-4)

Preparación de N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-taxol

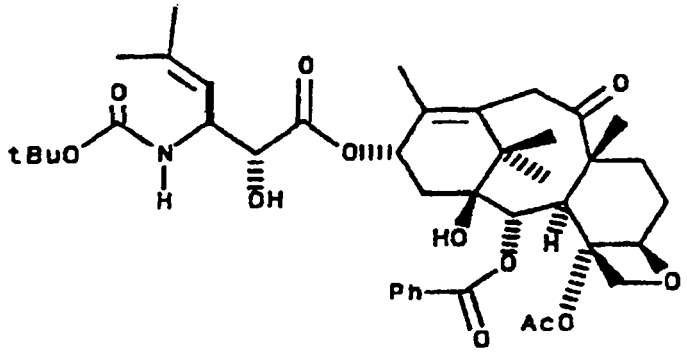
A una solución de 7-deshidroxi-bacatina (III) (40,0 mg, 0,065 mmol) en 0,8 ml de THF a -45ºC se añadieron gota a gota 0,08 ml de una solución 0,98 M de $LiN(SiMe_3)_2$ en hexano. Después de 0,5 h a -45ºC, se añadió gota a gota a la mezcla una solución de *cis*-1-t-butoxicarbonil-3-trietilsililoxi-4-(fenil)azetidin-2-ona (73,7 mg, 0,20 mmol) en 0,8 ml de THF. La solución se calentó a 0ºC y se mantuvo a dicha temperatura durante 1 h antes de añadir 1 ml de una solución al 10% de AcOH en THF. La mezcla se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y acetato de etilo/hexano 60/40. La evaporación de la capa orgánica dio un residuo que se purificó por filtración a través de gel de sílice para dar 54,6 mg de una mezcla que contenía (2'R,3'S)-2'-O-trietilsilil-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-taxol y una pequeña cantidad del isómero (2'S,3'R).

A una solución de 54,6 mg (0,055 mmol) de la mezcla obtenida por la reacción anterior en 4,5 ml de acetonitrilo y 0,20 ml de piridina a 0ºC se añadieron 0,66 ml de HF acuoso al 48%. La mezcla se agitó a 0ºC durante 3 h, luego a 25ºC durante 13 h, y se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La evaporación de la solución en acetato de etilo dio 47,7 mg de un material que se purificó por cromatografía súbita para dar 33,9 mg (74%) de N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-taxol, que se recristalizó en metanol/agua.

P.f. 149-152ºC; $[\alpha]^{25}_{Na}$ -51,3º (c 0,0025, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,13 (d, J=7,1 Hz, 2H, benzoato orto), 7,61 (m, 1H, benzoato para), 7,50 (m, 2H, benzoato meta), 7,43-7,29 (m, 5H, fenilo), 6,45 (s, 1H, H10), 6,25 (dd, J=9,3, 0,9 Hz, 1H, H13), 5,66 (d, J=7,2 Hz, 1H, H2), 5,38 (d, J=9,9 Hz, 1H, H3'), 5,26 (d, J=7,5 Hz, 1H, NH), 4,93 (dd, J=9,0 Hz, 2,1 Hz, 1H, H5), 4,61 (br s, 1H, H2'), 4,36 (d, J=9,0 Hz, 1H, H20α), 4,20 (d, J=9,0 Hz, 1H, H20β), 3,76 (d, J=6,6 Hz, 1H, H3), 3,32 (m, 1H, 2'OH), 2,37 (s, 3H, 4Ac), 2,34 (m, 1H, H14α), 2,32 (m, 1H, H14β), 2,28 (m, 1H, H6α), 2,05 (m, 1H, H7α), 1,94 (m, 1H, H6β), 1,84 (br s, 3H, Me18), 1,73 (s, 3H, Me19), 1,65 (s, 1H, 1 OH), 1,56 (m, 1H, H7β), 1,31 (s, 9H, 3Me t-butoxi), 1,23 (s, 3H, Me16), 1,15 (s, 3H, Me17).

Ejemplo 8



(72-1)

Preparación de 3'-desfenil-3'-(isobutenil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-10-desacetoxi-taxol

A una solución de 7-deshidroxi-10-desacetoxi-bacatina (III) (28,7 mg, 0,051 mmol) en 0,7 ml de THF a -45ºC se añadieron gota a gota 0,06 ml de una solución 0,98 M de $LiN(SiMe_3)_2$ en hexano. Después de 0,5 h a -45ºC, se añadió gota a gota a la mezcla una solución de *cis*-1-t-butoxicarbonil-3-(2-metoxi-isopropiloxi)-4-(isobutenil)azetidin-2-ona (43,7 mg, 0,15 mmol) en 0,7 ml de THF. La solución se calentó a 0ºC y se mantuvo a dicha temperatura durante 1 h

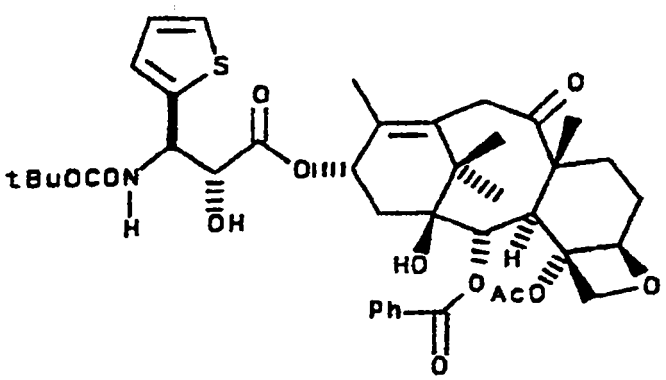
antes de añadir 1 ml de una solución al 10% de AcOH en THF. La mezcla se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y acetato de etilo/hexano 60/40. La evaporación de la capa orgánica dio un residuo que se purificó por filtración a través de gel de sílice para dar 40,3 mg de una mezcla que contenía (2'R,3'S)-2'-O-(2-metoxi-isopropil)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-10-desacetoxi-taxol y una pequeña cantidad del isómero (2'S,3'R).

A una solución de 40,3 mg (0,046 mmol) de la mezcla obtenida por la reacción anterior en 3,2 ml de acetonitrilo y 0,15 ml de piridina a 0ºC se añadieron 0,47 ml de HF acuoso al 48%. La mezcla se agitó a 0ºC durante 3 h, luego a 25ºC durante 13 h, y se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La evaporación de la solución en acetato de etilo dio 35,2 mg de un material que se purificó por cromatografía súbita para dar 24,0 mg (70%) de 3'-desfenil-3'-(isobutenil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-10-desacetoxi-taxol, que se recristalizó en metanol/agua.

P.f. 122-125ºC; $[\alpha]^{25}_{Na}$ -64,3º (c 0,0025, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,12 (d, J=7,1 Hz, 2H, benzoato orto], 7,60 (m, 1H, benzoato para), 7,48 (m, 2H, benzoato meta), 6,11 (td, J=8,1, 1,8 Hz, 1H, H13), 5,68 (d, J=6,9 Hz, 1H, H2), 5,23 (d, J=9,9 Hz, 1H, NH), 5,12 (d, J=9,9 Hz,1H, H3'), 4,96 (dd, J=9,1, 2,7 Hz, 1H, H5), 4,80 (d, J=8,7Hz, 1H, Me_2C=C<u>H</u>-), 4,58 (dd, J=5,7, 2,1 Hz, 1H, H2'), 4,30 (d, J=8,1, 1H, H20α), 4,19 (d, J=8,1 Hz, 1H, H20β), 3,97 (d, J=6,9 Hz, H3), 3,83 (d, J=16,5, 1H, H10α), 3,33 (m,1H, H10β), 3,30 (m, 1H, 2'OH), 2,39 (m, 1H, H14a), 2,35 (s, 3H, 4Ac), 2,26 (m, 1H, H14β), 2,19 (m, 1H, H6α), 2,10 (m, 1H, H7α), 1,95 (m, 1H, H6β), 1,73 (s, 3H, Me18), 1,69 (s, 6H, 2Me de isobutenilo), 1,63 (s, 3H, Me19), 1,44 (m, 1H, H7β), 1,39 (br, s, 1H, 1 OH), 1,35 (s, 9H, 3Me t-butoxi), 1,25 (s, 3H, Me16), 1,15 (s, 3H, Me17).

Ejemplo 9



(72-2)

Preparación de 3'-desfenil-3'-(2-tienil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-10-desacetoxi-taxol

A una solución de 7-deshidroxi-10-desacetoxi-bacatina (III) (25,0 mg, 0,044 mmol) en 0,7 ml de THF a -45ºC se añadieron gota a gota 0,05 ml de una solución 0,98 M de $LiN(SiMe_3)_2$ en hexano. Después de 0,5 h a -45ºC, se añadió gota a gota a la mezcla una solución de *cis*-1-t-butoxicarbonil-3-trietilsililoxi-4-(2-tienil)-azetidin-2-ona (50,0 mg, 0,13 mmol) en 0,7 ml de THF. La solución se calentó a 0ºC y se mantuvo a dicha temperatura durante 1 h antes de añadir 1 ml de una solución al 10% de AcOH en THF. La mezcla se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y acetato de etilo/hexano 60/40. La evaporación de la capa orgánica dio un residuo que se purificó por filtración a través de gel de sílice para dar 35,4 mg de una mezcla que contenía (2'R,3'S)-2'-O-trietilsilil-3'-desfenil-3'-(2-tienil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-10-desacetoxi-taxol y una pequeña cantidad del isómero (2'S,3'R).

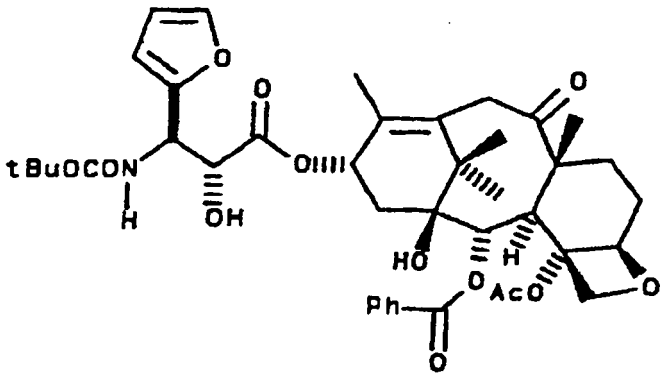
A una solución de 35,4 mg (0,037 mmol) de la mezcla obtenida por la reacción anterior en 3,2 ml de acetonitrilo y 0,15 ml de piridina a 0ºC se añadieron 0,47 ml de HF acuoso al 48%. La mezcla se agitó a 0ºC durante 3 h, luego a 25ºC durante 13 h, y se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La evaporación de la solución en acetato de etilo dio 32,4 mg de un material que se purificó por cromatografía súbita para dar 20,5 mg (71%) de 3'-desfenil-3'-(2-tienil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-10-desacetoxi-taxol, que se recristalizó en metanol/agua.

P.f. 132-134ºC; $[\alpha]^{25}_{Na}$ -61,3º (c 0,0025, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,14 (d, J=7,1 Hz, 2H, benzoato orto), 7,61 (m, 1H, benzoato para), 7,51 (m, 2H, benzoato meta), 7,29 (dd, J=5,4, 1,2 Hz, 1H, tienilo), 7,09 (d, J=3,3 Hz, 1H, tienilo), 7,01 (dd, J=5,4, 3,3 Hz, 1H, tienilo), 6,14 (td, J=8,4, 1,8 Hz, 1H, H13), 5,69 (d, J=6,9 Hz, 1H, H2), 5,24 (d, J=9,9 Hz, 1H, NH), 5,19 (d, J=9,9

Hz,1H, H3'), 4,93 (dd, J=9,3, 2,7 Hz, 1H, H5), 4,62 (dd, J=5,7, 2,1 Hz, 1H, H2'), 4,31 (d, J=8,1, 1H, H20α), 4,21 (d, J=8,1 Hz, 1H, H20β), 3,98 (d, J=6,9 Hz, H3), 3,84 (d, J=16,5, 1H, H10α), 3,38 (m, 1H, H10β), 3,33 (m, 1H, 2'OH), 2,40 (m, 1H, H14α), 2,37 (s, 3H, 4Ac), 2,27 (m, 1H, H14β), 2,20 (m, 1H, H6α), 2,11 (m, 1H, H7α), 1,95 (m, 1H, H6β), 1,74 (s, 3H, Me18), 1,71 (s, 3H, Me19), 1,46 (m, 1H, H7β), 1,40 (br. s, 1H, 1 OH), 1,34 (s, 9H, 3Me t-butoxi), 1,24 (s, 3H, Me16), 1,13 (s, 3H, Me17).

Ejemplo 10



(72-3)

Preparación de 3'-desfenil-3'-(2-furil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-10-desacetoxi-taxol

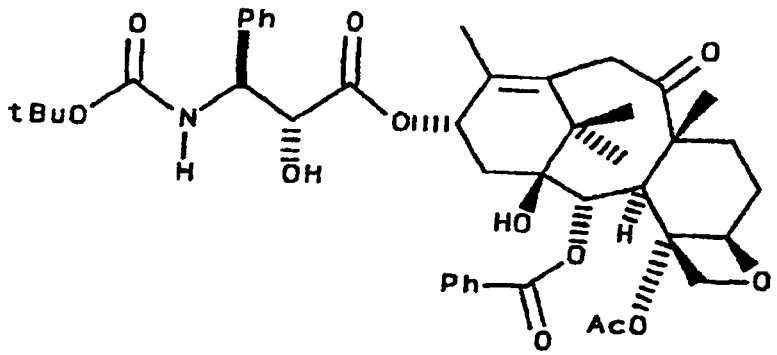
A una solución de 7-deshidroxi-10-desacetoxi-bacatina (III) (35,0 mg, 0,061 mmol) en 0,8 ml de THF a -45ºC se añadieron gota a gota 0,07 ml de una solución 0,98 M de $LiN(SiMe_3)_2$ en hexano. Después de 0,5 h a -45ºC, se añadió gota a gota a la mezcla una solución de *cis*-1-t-butoxicarbonil-3-trietilsililoxi-4-(2-furil)-azetidin-2-ona (68,0 mg, 0,18 mmol) en 0,7 ml de THF. La solución se calentó a 0ºC y se mantuvo a dicha temperatura durante 1 h antes de añadir 1 ml de una solución al 10% de AcOH en THF. La mezcla se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y acetato de etilo/hexano 60/40. La evaporación de la capa orgánica dio un residuo que se purificó por filtración a través de gel de sílice para dar 56,3 mg de una mezcla que contenía (2'R,3'S)-2'-O-trietilsilil-3'-desfenil-3'-(2-furil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-des-hidroxi-10-desacetoxi-taxol y una pequeña cantidad del isómero (2'S,3'R).

A una solución de 56,3 mg (0,06 mmol) de la mezcla obtenida por la reacción anterior en 4,6 ml de acetonitrilo y 0,22 ml de piridina a 0ºC se añadieron 0,68 ml de HF acuoso al 48%. La mezcla se agitó a 0ºC durante 3 h, luego a 25ºC durante 13 h, y se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La evaporación de la solución en acetato de etilo dio 48,3 mg de un material que se purificó por cromatografía súbita para dar 31,7 mg (69%) de 3'-desfenil-3'-(2-furil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-10-desacetoxi-taxol, que se recristalizó en metanol/agua.

P.f. 128-131ºC; $[\alpha]^{25}_{Na}$ -66,9º (c 0,0028, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,13 (d, J=6,9 Hz, 2H, benzoato orto), 7,60 (m, 1H, benzoato para), 7,48 (m, 2H, benzoato meta), 7,40 (m, 1H, furilo), 6,38 (m, 1H, furilo), 6,32 (m, 1H, furilo), 6,12 (td, J=8,1, 1,8 Hz, 1H, H13), 5,67 (d, J=6,9 Hz, 1H, H2), 5,22 (d, J=9,9 Hz, 1H, NH), 5,17 (d, J=9,9 Hz, 1H, H3'), 4,91 (dd, J=9,1, 2,7 Hz, 1H, H5), 4,60 (dd, J=5,7, 2,1 Hz, 1H, H2'), 4,28 (d, J=8,1, 1H, H20α), 4,21 (d, J=8,1 Hz, 1H, H20), 3,95 (d, J=6,9 Hz, H3), 3,82 (d, J=16,5, 1H, H10α), 3,33 (m, 1H, H10β), 3,31 (m, 1H,2'OH), 2,38 (m, 1H, H14α), 2,35 (s, 3H, 4Ac), 2,23 (m, 1H, H14β), 2,20 (m, 1H, H6α), 2,11 (m, 1H, H7α), 1,94 (m, 1H, H6β), 1,73 (s, 3H, Me18), 1,71 (s, 3H, Me19), 1,43 (m, 1H, H7β), 1,38 (br. s, 1H, 1 OH), 1,32 (s, 9H, 3Me t-butoxi),1,23 (s, 3H, Me16), 1,12 (s, 3H, Me17).

Ejemplo 11



(72-4)

Preparación de N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-10-desacetoxi-taxol

A una solución de 7-deshidroxi-10-desacetoxi-bacatina (III) (28,0 mg, 0,049 mmol) en 0,7 ml de THF a -45ºC se añadieron gota a gota 0,06 ml de una solución 0,98 M de $LiN(SiMe_3)_2$ en hexano. Después de 0,5 h a -45ºC, se añadió gota a gota a la mezcla una solución de *cis*-1-t-butoxicarbonil-3-trietilsililoxi-4-(fenil)-azetidin-2-ona (56,0 mg, 0,15 mmol) en 0,7 ml de THF. La solución se calentó a 0ºC y se mantuvo a dicha temperatura durante 1 h antes de añadir 1 ml de una solución al 10% de AcOH en THF. La mezcla se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y acetato de etilo/hexano 60/40. La evaporación de la capa orgánica dio un residuo que se purificó por filtración a través de gel de sílice para dar 38,4 mg de una mezcla que contenía (2'R,3'S)-2'-O-trietilsilil-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-10-desacetoxi-taxol y una pequeña cantidad del isómero (2'S,3'R).

A una solución de 38,4 mg (0,041 mmol) de la mezcla obtenida por la reacción anterior en 3,2 ml de acetonitrilo y 0,15 ml de piridina a 0ºC se añadieron 0,46 ml de HF acuoso al 48%. La mezcla se agitó a 0ºC durante 3 h, luego a 25ºC durante 13 h, y se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La evaporación de la solución en acetato de etilo dio 33,8 mg de un material que se purificó por cromatografía súbita para dar 27,4 mg (71%) de N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-7-deshidroxi-10-desacetoxi-taxol, que se recristalizó en metanol/agua.

P.f. 135-138ºC; $[\alpha]^{25}_{Na}$ -65,2º (c 0,0025, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,12 (d, J=7,1 Hz, 2H, benzoato orto), 7,60 (m, 1H, benzoato para), 7,51 (m, 2H, benzoato meta), 7,42-7,29 (m, 5H, fenilo), 6,12 (td, J=8,1, 1,8 Hz,1H, H13), 5,66 (d, J=6,9 Hz, 1H, H2), 5,21 (d, J=9,9 Hz, 1H, NH), 5,16 (d, J=9,9 Hz, 1H, H3'), 4,92 (dd, J=9,1, 2,7 Hz, 1H, H5), 4,58 (dd, J=5,7, 2,1 Hz, 1H, H2'), 4,30 (d, J=8,1, 1H, H20α), 4,21 (d, J=8,1 Hz, 1H, H20β), 3,97 (d, J=6,9 Hz, H3), 3,82 (d, J=16,5, 1H, H10α), 3,41 (m, 1H, H10β), 3,36 (m, 1H, 2'OH), 2,40 (m, 1H, H14α), 2,38 (s, 3H, 4Ac), 2,26 (m, 1H, H14β), 2,20 (m, 1H, H6α), 2,13 (m, 1H, H7α), 1,93 (m, 1H, H6β), 1,73 (s, 3H, Me18), 1,70 (s, 3H, Me19), 1,43 (m, 1H, H7β), 1,38 (br. s, 1H, 1 OH), 1,32 (s, 9H, 3Me t-butoxi), 1,25 (s, 3H, Me16), 1,15 (s, 3H, Me17).

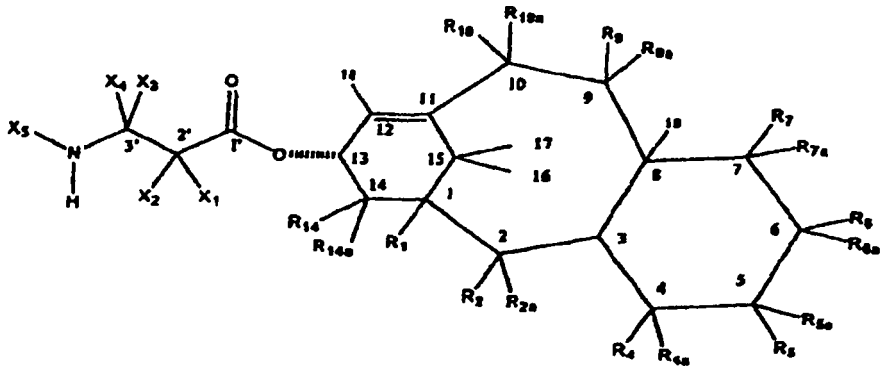
Ejemplo 12

Los taxanos de los ejemplos anteriores se evaluaron en cuanto a actividad citotóxica *in vitro* contra las células de carcinoma de colon humano HCT-116. La citotoxicidad se evaluó en HCT116 y células de carcinoma de colon humano por el ensayo del XTT (hidróxido de (2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-5-[(fenilamino)carbonil]-2H-tetrazolio) (Scudiero *et al*., "Evaluation of a soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines", *Cancer Res*. 48: 4827-4833, 1988). Las células se extendieron a 4000 células/pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos y 24 horas más tarde se añadieron los fármacos y se diluyeron en serie. Las células se incubaron a 37ºC durante 72 horas, en cuyo momento se añadió el colorante de tetrazolio, XTT. Una enzima deshidrogenasa en las células vivas reduce el XTT a una forma que absorbe luz a 450 nm, lo cual puede cuantificarse espectrofotométricamente. Cuanto mayor es la absorbancia tanto mayor es el número de células vivas. Los resultados se expresan como un valor CI_{50} que es la concentración de fármaco requerida para inhibir la proliferación celular (es decir la absorbancia a 450 nm) al 50% de la correspondiente a las células de control sin tratar.

Todos los compuestos tenían un valor CI_{50} menor que 0,1, lo que indicaba que todos ellos eran citotóxicamente activos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que contiene un derivado de taxano y uno o más diluyentes o adyuvantes farmacológicamente aceptables, inertes o fisiológicamente activos, teniendo el derivado de taxano la fórmula:



(3)

en la cual

X_1 es $-OX_6$, $-SX_7$, o $-NX_8X_9$;

X_2 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, o heteroarilo;

X_3 y X_4 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, o heteroarilo;

X_5 es $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$, $-COSX_{10}$, $-CONX_8X_{10}$, o $-SO_2X_{11}$;

X_6 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, grupo protector de hidroxi, o un grupo funcional que aumenta la solubilidad en agua del derivado de taxano;

X_7 es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, o grupo protector de sulfhidrilo;

X_8 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, o alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo heterosustituido;

X_9 es un grupo protector de amino;

X_{10} es alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo, o alquilo, alquenilo, alquinilo o heteroarilo heterosustituido;

X_{11} es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, $-OX_{10}$, o $-NX_8X_{14}$;

X_{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, o heteroarilo;

R_1 es hidrógeno, hidroxi, hidroxi protegido o junto con R_{14} forma un carbonato;

R_2 es hidrógeno, hidroxi, $-OCOR_{31}$, o junto con R_{2a} forma un grupo oxo;

R_{2a} es hidrógeno o junto con R_2 forma un grupo oxo;

R_4 es hidrógeno, junto con R_{4a}forma un grupo oxo, oxirano o metileno, o junto con R_{5a} y los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo oxetano;

R_{4a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, ciano, hidroxi, $-OCOR_{30}$, o junto con R_4 forma un grupo oxo, oxirano o metileno;

R_5 es hidrógeno o junto con R_{5a} forma un grupo oxo;

R_{5a} es hidrógeno, hidroxi, hidroxi protegido, aciloxi, junto con R_5 forma un grupo oxo, o junto con R_4 y los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo oxetano;

R_6 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo, hidroxi, hidroxi protegido o junto con R_{6a} forma un grupo oxo;

R_{6a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, o heteroarilo, hidroxi, hidroxi protegido o junto con R_6 forma un grupo oxo;

R_7 es hidrógeno o aciloxi;

R_{7a} es hidrógeno;

R_9 es hidrógeno o junto con R_{9a} forma un grupo oxo;

R_{9a} es hidrógeno, hidroxi, hidroxi protegido, aciloxi, o junto con R_9 forma un grupo oxo;

R_{10} es hidrógeno, hidroxi, aciloxi o junto con R_{10a} forma un grupo oxo;

R_{10a} es hidrógeno o junto con R_{10} forma un grupo oxo;

R_{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, hidroxi protegido o junto con R_1 forma un carbonato;

R_{14a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, o heteroarilo;

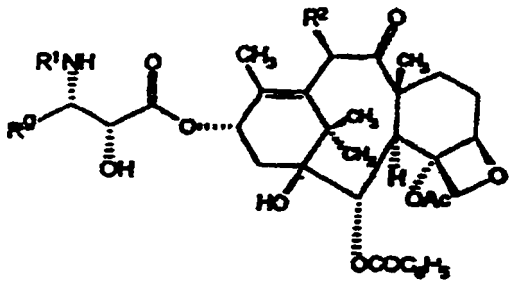
R_{28} es hidrógeno, acilo, grupo protector de hidroxi o un grupo funcional que aumenta la solubilidad del derivado de taxano; y

R_{29}, R_{30} y R_{31} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico;

en donde cualquier grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo puede llevar uno o más sustituyentes; y

en donde alquilo incluye cicloalquilo

con la salvedad de que el derivado de taxano no es:



en cuya fórmula

R9	R1	R2
2-furilo	$CH_3CH(CH_3)CH_2OCO$	OAc
2-tienilo	$CH_3CH(CH_3)CH_2OCO$	OAc
2-tienilo	$(CH_3)_zCHOCO$	OAc
2-furilo	CH_2= $CHCH_zOCO$	OAc
2-tienilo	CH_2=$CHCH_2OCO$	OAc
2-furilo	ciclohexil-OCO	OAc
2-tienilo	ciclohexil-OCO	OAc

(Continuación)

R9	R1	R2
4-oxazolilo	$(CH_3)_2CHOCO$	OAc
2-metiloxazolilo	$(CH_3)_2CHOCO$	OAc
4-oxazolilo	$(CH_3)_3COCO$	OAc
2-metil-4-oxazolilo	$(CH_3)_3COCO$	OAc

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual R_{7a} es hidrógeno y R_7 es aciloxi.

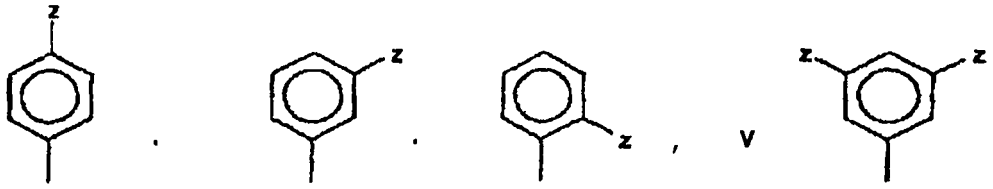
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la cual R_{10} y R_{10a} forman juntos un grupo oxo.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la cual R_{7a} y R_7 son hidrógeno y R_{10} es hidrógeno o aciloxi.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la cual R_{9a} es hidroxi o acetoxi.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la cual R_{14} y R_{14a} son hidrógeno, R_{10} y R_{10a} son hidrógeno, R_{9a} es hidrógeno, hidroxi o junto con R_9 forma un grupo oxo, R_5 es hidrógeno, R_{5a} y R_4 y los carbonos a los cuales están unidos forman un anillo de oxetano, R_{4a}es acetoxi, R_1 es hidroxi, X_1 es -OH, X_2 es hidrógeno, X_3 es alquilo o alquenilo, X_4 es hidrógeno, y X_5 es $-COOX_{10}$ en donde X_{10} es terc-, iso- o n-butilo, etilo, iso- o n-propilo, ciclohexilo, alilo, crotilo, 1,3-dietoxi-2-propilo, 2-metoxietilo, amilo o neopentilo, o X_5 es $-CONX_8X_{10}$ en donde X_8 es hidrógeno y X_{10} es n-propilo o etilo.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R_2 es hidroxi o $-OCOR_{31}$ en donde R_{31} es hidrógeno, alquilo o se selecciona del grupo que comprende



y Z es alquilo, hidroxi, alcoxi, halógeno, o trifluorometilo.

8. un derivado de taxano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R_{9a} es hidrógeno y R_9 es hidrógeno o hidroxi, R_{10a} es hidrógeno y R_{10} es acetoxi u otro grupo aciloxi, o bien R^{10} y R^{10a} son oxo, X_3 se selecciona de isobutenilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, t-butilo, ciclobutilo, amilo, ciclohexilo, furilo, tienilo, piridilo o los derivados sustituidos de los mismos, y o bien X_5 es $-COX_{10}$ en donde X_{10} puede seleccionarse de furilo, tienilo, furilo o tienilo sustituido con alquilo, piridilo, terc-, iso- o n-butilo, etilo, iso- o n-propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, alilo, crotilo, 1,3-dietoxi-2-propilo, 2-metoxietilo, amilo y neopentilo, o X_5 es $-CONX_8X_{10}$ en donde X_8 es hidrógeno y X_{10} es n-propilo o etilo.