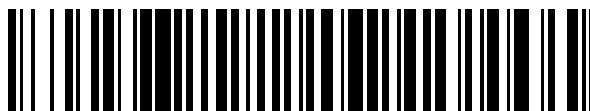


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 123**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
C07D 305/14 (2006.01)
C07D 493/08 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.02.2015** **PCT/CN2015/073178**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015** **WO15120822**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2015** **E 15749707 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018** **EP 3109242**

54 Título: **Derivados de taxano solubles en agua y sus usos**

30 Prioridad:

17.02.2014 CN 201410053129
19.03.2014 CN 201410102551
17.04.2014 CN 201410154956
17.04.2014 CN 201410155204

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2019

73 Titular/es:

**JIANGSU NHWALUOKANG PHARMACEUTICAL
RESEARCH AND DEVELOPMENT CO., LTD.**
(100.0%)
**1 Yunhe Road High-tech Industrial Development
Zone**
Xuzhou City, Jiangsu 221000, CN

72 Inventor/es:

LI, QINGENG;
WANG, TAO;
CHEN, GANG;
WANG, YUANZHONG;
MAO, WEI;
ZENG, LINGGUO;
WU, TONG y
CHEN, DAHAI

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 701 123 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de taxano solubles en agua y sus usos

5 Campo técnico

La presente invención se relaciona con el campo de farmacia, específicamente con derivados de taxano solubles en agua, su uso para tratar un tumor, su uso como fármacos antitumorales, y su uso en la preparación de fármacos antitumorales.

10

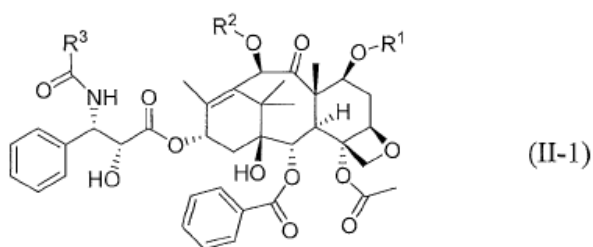
Antecedentes

Un profármaco, denominado además como precursor de un fármaco, se refiere a un compuesto que logra una acción farmacológica después de la conversión en un organismo. Un profármaco *per se* tiene poca o ninguna bioactividad, y libera un agente activo después del metabolismo *in vivo*. El propósito de investigar y preparar profármacos es aumentar la biodisponibilidad, modificar la solubilidad, mejorar las propiedades de orientación o reducir la toxicidad o los efectos secundarios del fármaco original. Es ventajoso para muchos fármacos, especialmente para aquellos que tienen baja biodisponibilidad, baja solubilidad en agua o efectos secundarios altamente tóxicos, que se preparen como profármacos. Generalmente, en la clínica se requiere que un profármaco pueda rápidamente disociarse en un ligando y un fármaco original después de entrar en el organismo, y que el ligando no sea tóxico. El fármaco original así liberado puede ejercer efectos farmacéuticos, y el ligando no tóxico no daña al organismo.

Los fármacos de taxano (que incluyen los que se encuentran en fase clínica) con actividad antitumoral tienen las siguientes estructuras parentales:

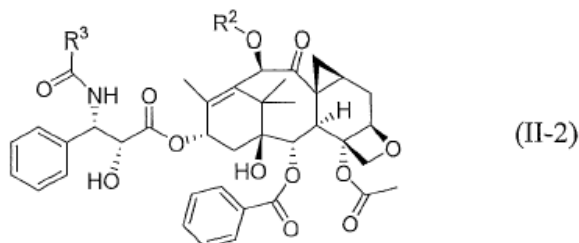
25

30



35

40

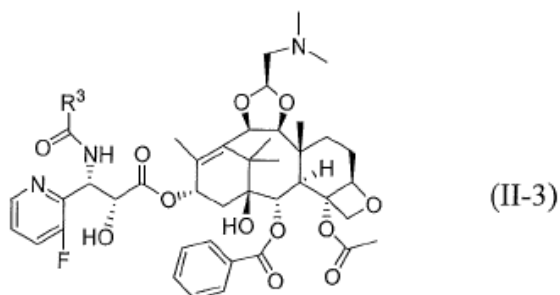


45

o

50

55



60

en donde R¹ es H o metilo; R² es H, metilo o acetilo; R³ es fenilo o OC(CH₃)₃.

Entre estos medicamentos, el paclitaxel, docetaxel y cabazitaxel son los que más se usan en la clínica.

65

Nombre	Estructura original	R ¹	R ²	R ³
paclitaxel	(II-1)	H	Ac	Ph
docetaxel	(II-1)	H	H	OC(CH ₃) ₃
cabazitaxel	(II-1)	Me	Me	OC(CH ₃) ₃
larotaxel	(II-2)		Ac	OC(CH ₃) ₃
tesetaxel	(II-3)			OC(CH ₃) ₃

Los fármacos de taxano tienen buena actividad antitumoral. Sin embargo, tienen poca solubilidad en agua y baja biodisponibilidad oral, y así sólo pueden administrarse mediante inyección intravenosa en la clínica. En la clínica, los surfactantes no iónicos, como el aceite de ricino polietoxilado o el Tween-80, frecuentemente se adicionan a esta clase de compuestos como codisolventes para preparar una inyección. Desafortunadamente, dichos surfactantes usualmente tienen efectos secundarios tales como vasodilatación, disminución de la presión arterial, toxicidad hepática, reacciones alérgicas graves y similares, lo que hace que los taxanos estén muy limitados en la aplicación clínica de fármacos de taxanos. Como tal, muchos farmacéuticos de todo el mundo han tratado de resolver este problema mediante el mejoramiento de la formulación y la modificación estructural.

Con respecto a las preparaciones de paclitaxel, puede hacerse referencia a lo siguiente: en 1995, Robert y otros describieron "Stable oil-in-water emulsions incorporating a taxane (taxol) and method of making same" (CN 1153474); en 1996, Hairu Zhang y otros describieron "Water soluble powder for injection of paclitaxel and preparation method thereof" (CN 96112502); en 1998, J-M-Géczy informaron "Pharmaceutical compositions containing cyclodextrins and taxoids" (Solicitud núm./Patente núm. 98811010); en 1999, Rubinfeld, Joseph y otros describieron "Water-miscible pharmaceutical compositions of paclitaxel" (CN99812662), Guoying Weng y otros describieron "Lipid compositions of paclitaxel and preparation method thereof" (CN00119039), Yingjin Yuan y otros describieron "Prodrugs of paclitaxel or docetaxel supported by polyethylene glycol" (CN00109748); en 2001, Junqi Pan y otros describieron "A nanosized magnetic targeting preparation of paclitaxel and preparation method thereof" (CN01128733); en 2002, Bin Zhu y otros describieron "A preparation method of a nanoparticle of paclitaxel" (CN02133333), Jialin Yan y otros describieron "A novel preparation of an antitumor drug-a microemulsion of paclitaxel" (CN02153674); en 2003, Yu Liu y otros describieron "A water soluble complex of an antitumor drug, paclitaxel, and preparation method thereof" (CN03119497); en 2006, Xianghua Liu y otros describieron "A composition of paclitaxel/docetaxel liposomes and preparation method thereof" (CN200610137900), Shihai Li y otros describieron "A lipid microsphere injection of paclitaxel and preparation method thereof" (CN200610165800), Xiuguo Zhang y otros describieron "An intravenous injection solution of paclitaxel and application thereof" (CN200610165508); en 2007, Yunqing Kang y otros describieron "A paclitaxel loaded sustained release microsphere prepared by supercritical fluids technology" (CN200710049845), Fang Li y otros describieron "A nanoparticle of paclitaxel and preparation and application thereof" (CN200710047767); y en 2008, Dingquan Yao y otros describieron "A water soluble injection composition of paclitaxel, preparation and application thereof" (CN200810232882), Yuling Liu y otros describieron "A lipid composition of paclitaxel" (CN200810168213). Sin embargo, todas las preparaciones anteriores tienen varias desventajas y su aplicación clínica es limitada.

Con respecto a las preparaciones de docetaxel, puede hacerse referencia a lo siguiente: Immordino y otros prepararon liposomas que contenían docetaxel mediante un método de dispersión en película (Immordino M L, Brusa P, Arpicco S. y otros, Preparation, characterization, cytotoxicity and pharmacokinetics of liposomes containing docetaxel, J. Controlled Release, 2003, 91 (4):417-429); LIVERSIDGE, Gary y otros prepararon nanopartículas de docetaxel o sus análogos (CN200680012670.9); Shaohui Zheng y otros investigaron la submicroemulsión para la inyección intravenosa de docetaxel y el método de preparación de este (CN200610012102); Yuqing Xu y otros prepararon una microesfera magnética de docetaxel mediante un método de curado por calor (Yuqing Xu, Xuemei Wen, A preparation method of a magnetic microsphere of docetaxel, Journal of Harbin Medical University, 2005, 39(6):537-539; Yuqing Xu, Xuemei Wen, a magnetic microsphere of docetaxel and preparation method thereof, CN200410044113); Zhenxin Du y otros prepararon una emulsión lipídica de docetaxel (Zhenxin Du, Xiulian Lu, Datao Li y otros, A lipid emulsion containing docetaxel and preparation method thereof, CN 200510084055); Jakatey otros prepararon gotas de aceite de oliva recubiertas de fibrinógeno con una carga de fármaco de 1.0 g/l (Jakate A S, Einhaus C M, DeAnglis A P. y otros, preparation, characterization, and preliminary application of fibrinogen-coated olive oil droplets for the targeted delivery of docetaxel to solid malignancies, Cancer Res, 2003, 63(21):7314-7320); y Le Garree y otros prepararon una micela polimérica de PVP-b-PDLLA de docetaxel (Le Garree D, Gori S, Luo L. y otros, Poly(N-vinylpyrrolidone)-block-poly(D,L-lactide) as new polymeric solubilizer for hydrophobic anticancer drugs: in vitro and in vivo evaluation, J Controlled Release, 2004, 99(1):83-101). Todas las tecnologías anteriores son intentos de resolver los problemas de los fármacos de taxano que se usan actualmente en la clínica por medio de formulación, pero con un éxito limitado.

La única preparación soluble en agua exitosa de fármacos de taxano es el paclitaxel unido a albúmina comercializado en 2005. Aunque esta preparación no contiene un disolvente de alto peso molecular, pueden producirse burbujas fácilmente durante la formulación antes de la inyección debido a las propiedades surfactantes de la albúmina, y por lo tanto su aplicación no es conveniente.

Mientras tanto, los químicos farmacéuticos se han centrado en la modificación estructural de los fármacos de taxano. La estrategia principal para preparar derivados solubles en agua de los fármacos de taxano es introducir grupos hidrofílicos al 2'-OH o 7-OH en el paclitaxel. Debido al alto impedimento estérico de 7-OH en el paclitaxel, es difícil que ocurra disociación después de la introducción de los grupos en esta posición, y por lo tanto es improbable que el compuesto obtenido se use como un profármaco. El 2'-OH en los fármacos de taxano se considera como un grupo farmacológico esencial, y la introducción de los grupos en esta posición resultaría en una disminución de la eficacia. Pero el impedimento estérico en esta posición es bajo, lo que facilitaría la disociación. Los químicos farmacéuticos han preparado muchos derivados de paclitaxel y docetaxel (ver, por ejemplo, Margri NF, Kingston DGI. J Nat Prod, 1988, 51:298; Journal of Medicinal Chemistry (1989), 32(4), 788-92; USP4960790; Zhao Z. Kingston DGI. J Nat Prod, 1991, 54:1607; Mathew A, Mejillano MR, y otros, J Med Chem, 1992, 35:4230; Nicolaon KC, Riemer C, Kerr MA, y otros, Nature, 1993, 364:464; Nicolaon KC, Guy RK, Pitsinos EN, y otros, Angew Chem Int Ed Engl, 1994, 33:1583; Chemistry & Biology 1995, 2 (4):223-227; JP09110865; J. Med. Chem. 2000, 43, 3093-3102; Mendleev. Commun., 2001, 11(6):276-217; Biological & Pharmaceutical Bulletin (2002), 25(5), 632-641; J. Org. Chem., 2003, 68, 4894-4896; US6649778; CN200410002722; JP2006193627; Alaoui A.E., Saha N., Schmidt F., Monneret C. New Taxol (paclitaxel) prodrugs designed for ADEPT and PMT strategies in cancer chemotherapy., Bioorg. Med. Chem., 2006, 14:5012-5019; Bioorg. Med. Chem. Lett. 17 (2007) 2894-2898; Pharmaceutical Research, 26(4):785-793, 2009; Bioconjugate Chem. 2009, 20, 2214-2221; Pharmaceutical Research, 2010, 27(2):380-389; J. Med. Chem., 1997, 40(26):4319-28; J. Med. Chem., 1996, 39(7):1555-9; Journal of Tianjin University, 2000, 33(1):51-5; Chemical Journal of Chinese Universities, 2000, 21(3): 401-6; EP524093, 1993; WO9623779; WO9802426; US6025385; WO9914209; US6136808; US20020052403; CN200610171580; Wenting Du, Lan Hong, Tongwei Yao, y otros, Synthesis and evaluation of water-soluble docetaxel prodrugs-docetaxel esters of malic acid, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, 15(18), 6323-6330; CN200510027736.9; CN200510040320; WO2009141738; Chemistry & Biology 1995, 2 (4):223-227). Sin embargo, no se han encontrado más informes sobre los derivados.

Dado que no se ha logrado ningún progreso sustancial en las investigaciones de los derivados solubles en agua del paclitaxel y el docetaxel, no se han encontrado informes sobre los derivados solubles en agua de fármacos de taxanos subsiguientes, es decir, el cabazitaxel, el larotaxel y el tasetaxel.

Aunque se han hecho muchos esfuerzos para la modificación estructural de fármacos de taxanos por químicos farmacéuticos, no se ha encontrado ningún derivado de taxano que tenga buena solubilidad en agua y fácil disociación *in vivo*.

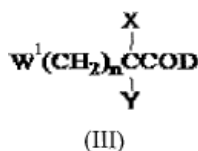
Erb, J., y otros, J. Org. Chem., 2010, 75 (3), 969-971, describe la alfa-fluorinación enantioselectiva de productos naturales como el taxol.

Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con un derivado de taxano soluble en agua como se define en la reivindicación independiente 1, así como también con su uso como fármaco antitumoral.

En la presente descripción se describe un derivado de ácido carboxílico o una sal de este, útil como ligando para la preparación de un profármaco de paclitaxel soluble en agua que tiene buena solubilidad en agua y puede disociarse rápidamente *in vivo* y liberar el fármaco original, de manera que ejerce efectos.

El derivado de ácido carboxílico tiene la siguiente fórmula (III):



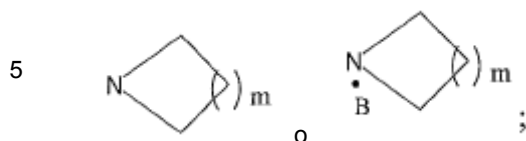
en donde,

X es H, alquilo C₁₋₆ o F;

Y es F o alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más F;

n es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

W¹ es NR⁴R⁵, NR⁴R⁵·B,



10 R^4 y R^5 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con fenilo, o cicloalquilo C_3-6 ;
 m es 0, 1, 2 o 3;
 B es un ácido; y
 D es hidroxilo, Cl o Br.

15 De acuerdo con un ejemplo, X es H, metilo o F.

De acuerdo con un ejemplo, Y es F, CF_3 o CHF_2 .

20 De acuerdo con un ejemplo, R^4 , R^5 son cada uno independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isopropilo, butilo, isobutilo, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

25 De acuerdo con un ejemplo, el ácido B es un ácido que puede formar una sal con aminas, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido difluoroacético, ácido fluoroacético, ácido acético, ácido bencenosulfónico o ácido *p*-tolueno sulfónico.

De acuerdo con un ejemplo, cuando X e Y son diferentes (es decir, el α -C del carboxilo en el derivado del ácido carboxílico es un átomo quiral), el átomo de carbono al que están unidos tanto X como Y está en una sola configuración R, en una sola configuración S, o en ambas configuraciones R y S.

30 De acuerdo con un ejemplo, el derivado del ácido carboxílico de la presente descripción se selecciona del grupo que consiste en:

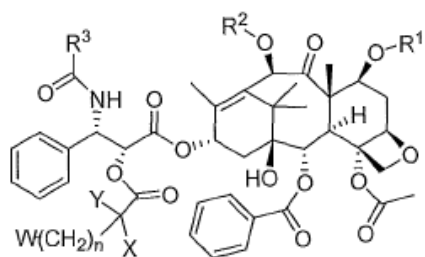
35 clorhidrato de ácido 4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutírico;
 clorhidrato de ácido 4-N-isopropilamino-2(R,S)-fluorobutírico;
 clorhidrato de ácido 4-N,N-dietilamino-2(R,S)-trifluorometilbutírico;
 clorhidrato de ácido 4-N-bencilamino-2,2-difluorobutírico;
 clorhidrato de ácido 4-N-isobutilamino-2(R,S)-difluorometilbutírico;
 clorhidrato de ácido 4-N-aziridin-1-il)-2(R,S)-difluorometilbutírico;
 40 clorhidrato de ácido 4-N-(pirrolidin-1-il)-2(R,S)-fluorobutírico;
 clorhidrato de ácido 3-N-bencilamino-2(R,S)-1,1-difluorometil)propiónico;
 clorhidrato de ácido 6-N-ciclohexilamino-2(R,S)-trifluorometilhexanoico;
 4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutirato de sodio;
 4-N,N-dietilamino-2(R,S)-fluorobutirato de calcio;
 45 3-N-bencilamino-2(R,S)-benziloxypropionato de aluminio;
 clorhidrato de cloruro de 4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutirilo;
 clorhidrato de cloruro de 4-N-bencilamino-2,2-difluorobutirilo;
 clorhidrato de ácido 4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutírico;
 clorhidrato de ácido 4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutírico.

50 Como se indicó anteriormente, la presente invención proporciona derivados de taxanos solubles en agua. Los derivados de taxanos solubles en agua tienen propiedades químicas estables y buena solubilidad en agua. Estos derivados de taxanos solubles en agua son una serie de compuestos salinos que contienen aminas preparados por una reacción entre el grupo hidroxilo en la posición 2' en compuestos de taxanos y aminoácidos.

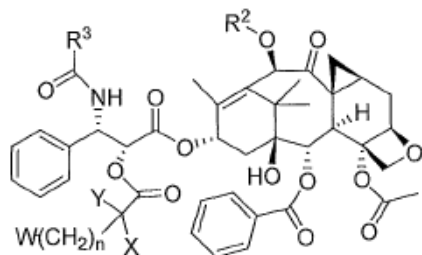
55 El derivado de taxano soluble en agua de la presente invención tiene la siguiente fórmula general (I-1), (I-2) o (I-3):

60

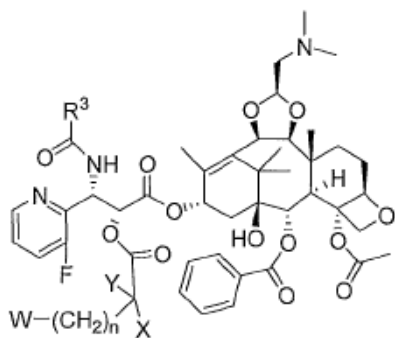
65



(I-1)



(I-2)



(I-3)

en donde,

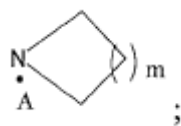
R¹ es H o metilo;

R² es H, metilo o acetilo;

R³ es fenilo o OC(CH₃)₃;

X, Y y n son como se definieron anteriormente para el compuesto de la fórmula general (III);

W es NR⁴R⁵·A o



R⁴, R⁵ y m son como se definieron anteriormente para el compuesto de la fórmula general (III); y A es un ácido farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, en la fórmula general (I-1),

R¹ es H, R² es acetilo, y R³ es fenilo;

R¹ es H, R² es H, y R³ es OC(CH₃)₃; o

R¹ es metilo, R² es metilo, y R³ es OC(CH₃)₃.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, en la fórmula general (I-2),

R² es acetilo y R³ es OC(CH₃)₃.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, en la fórmula general (I-3),

R³ es OC(CH₃)₃.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, X es H, metilo o F.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, Y es F, CF₃o CHF₂.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, R⁴, R⁵ son cada uno independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isopropilo, butilo, isobutilo, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- 5 De acuerdo con una modalidad de la presente invención, X es H, metilo o F; Y es F, CF₃ o CHF₂; R⁴, R⁵ son cada uno independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isopropilo, butilo, isobutilo, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- 10 De acuerdo con una modalidad de la presente invención, A es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-tolueno sulfónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico o ácido málico.

- 15 De acuerdo con una modalidad de la presente invención, cuando X y Y son diferentes (es decir, el átomo α-C del 2'-ester carbonilo en el derivado de taxano soluble en agua es un átomo quiral), el átomo de carbono al que están unidos tanto X como Y está en una sola configuración R, en una sola configuración S, o en ambas configuraciones R y S.

- 20 De acuerdo con una modalidad de la presente invención, el derivado de taxano soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en:

- clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]paclitaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]paclitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutiril]paclitaxel;
 citrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-difluorometilbutiril]paclitaxel;
 25 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]docetaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]docetaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-amino-2(R,S)-trifluorometilbutiril]docetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutiril]cabazitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]larotaxel;
 30 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]tesetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]paclitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]docetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutiril]docetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]cabazitaxel;
 35 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]cabazitaxel;
 sal de bisulfato sódico de 2'-O-[4-amino-2(R)-difluorometilbutiril]cabazitaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2-metil-2(R)-2-trifluorometilbutiril]cabazitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-4-N-metil-N-etilamino-2(R)-2-difluoroetilvaleril]docetaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]docetaxel;
 40 metanosulfonato de 2'-O-[4-(aziridin-1-il)amino-2,2-difluoroheptanoil]docetaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-4-N-metil-N-ciclopentilamino-2-trifluorometil-2-fluorooctanoil]paclitaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]larotaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]tesetaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]paclitaxel;
 45 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutiril]paclitaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]docetaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutiril]docetaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]cabazitaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]cabazitaxel;
 50 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutiril]cabazitaxel;
 sulfato de 2'-O-[4-amino-2(R)-difluorometilbutiril]cabazitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2-metil-2(R)-2-trifluorometilbutiril]cabazitaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N-metil-N-etilamino-2(R)-2-difluoroetilvaleril]docetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]docetaxel;
 55 clorhidrato de 2'-O-[4-(aziridin-1-il)amino-2,2-difluoroheptanoil]docetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-4-N-metil-N-ciclopentilamino-2-trifluorometil-2-fluorooctanoil]paclitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]larotaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]tesetaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N-metil-N-etilamino-2(R)-fluorobutiril]paclitaxel;
 60 fumarato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2(S)-fluorobutiril]paclitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N-metil-N-isopropilamino-2(R,S)-fluorobutiril]paclitaxel;
p-tolueno sulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-2-trifluorometilbutiril]paclitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-2-difluorometilbutiril]paclitaxel;
 maleato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]paclitaxel;
 65 sulfato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-2-difluorometilhexanoil]paclitaxel;

metanosulfonato de 2'-O-[4-N-metil-N-etilamino-2(R)-fluorobutiril]docetaxel;
 maleato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2(S)-fluorobutiril]docetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N-metil-N-isopropilamino-2(R)-fluorobutiril]docetaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-2-trifluorometilbutiril]docetaxel;
 5 clorhidrato de 2'-O-4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-2-difluorometilbutiril]docetaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorovaleril]docetaxel;
 sulfato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorohexanoil]docetaxel;
 maleato de 2'-O-[4-N-metil-N-etilamino-2(R)-fluorobutiril]cabazitaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2(R)-fluorobutiril]cabazitaxel;
 10 clorhidrato de 2'-O-[4-N-metil-N-isopropilamino-2(R)-fluorobutiril]cabazitaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-2-trifluorometilbutiril]cabazitaxel;
p-tolueno sulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-2-difluorometilbutiril]cabazitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]cabazitaxel;
 sulfato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorohexanoil]cabazitaxel;
 15 clorhidrato de 2'-O-[4-N-metil-N-etilamino-2(R,S)-fluorobutiril]larotaxel;
 maleato de 2'-O-[4-N-metil-N-isopropilamino-2(R,S)-2-trifluorometilbutiril]larotaxel;
 fosfato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorovaleril]larotaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2(S)-fluorobutiril]tesetaxel;
 succinato de 2'-O-[4-N-metil-N-isopropilamino-2(R,S)-2-trifluorometilbutiril]tesetaxel;
 20 sulfato de 2'-O-[4-(pirrolidin-1-il)amino-2(R,S)-fluorovaleril]tesetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2(R)-fluorobutiril]paclitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluoropropionil]paclitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N-bencilamino-2(S)-fluorobutiril]docetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[3-(N,N-dietil)amino-2(R,S)-trifluorometil propionil]docetaxel;
 25 clorhidrato de 2'-O-[4-(N-metil)amino-2(R)-trifluorometilbutiril]paclitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[3-(N-isopropil)amino-2(R,S)-difluorometilpropionil]cabazitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[5-(N,N-dimetil)amino-2(R)-fluorovaleril]paclitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-(N,N-dimetil)amino-2(S)-trifluorometilbutiril]cabazitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-(N-isopropil)amino-2(R,S)-trifluorometilbutiril]paclitaxel;
 30 clorhidrato de 2'-O-[5-N,N-dimetilamino-2(S)-trifluorometilvaleril]docetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N-bencilamino-2-metil-2(R,S)-fluorobutiril]paclitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-difluorometilbutiril]docetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[3 -ciclopentilamino-2-etil-2(R,S)-trifluorometilpropionil]docetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[5-N-bencilamino-2-bencil-2(R)-difluorometilvaleril]cabazitaxel;
 35 clorhidrato de 2'-O-[4-(4-piperidin-1-il)-2(S)-trifluorometilbutiril]cabazitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]larotaxel;
 clorhidrato de 2'-O-4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]tesetaxel.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

El término "alquilo C₁₋₆" como se usa en la presente descripción se refiere a un grupo de hidrocarburos saturados, lineales o ramificados con 1-6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *neo*-pentilo, *n*-hexilo, isohexilo y similares, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo, con mayor preferencia metilo, etilo o propilo.

El término "cicloalquilo C₃₋₆" como se usa en la presente descripción se refiere a un grupo de hidrocarburos monocíclicos saturados con 3-6 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentil o ciclohexilo.

El término "un ácido que puede formar una sal con una amina", como se usa en la presente descripción, se refiere a un ácido inorgánico u orgánico que se usa comúnmente en el campo de la química orgánica que puede formar una sal con una amina. Los ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido piro-sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares. El ácido orgánico incluye, pero no se limita a ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido pivalico, ácido trifluoroacético, ácido difluoroacético, ácido fluoroacético, ácido acetoacético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-tolueno sulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido canforosulfónico y similares.

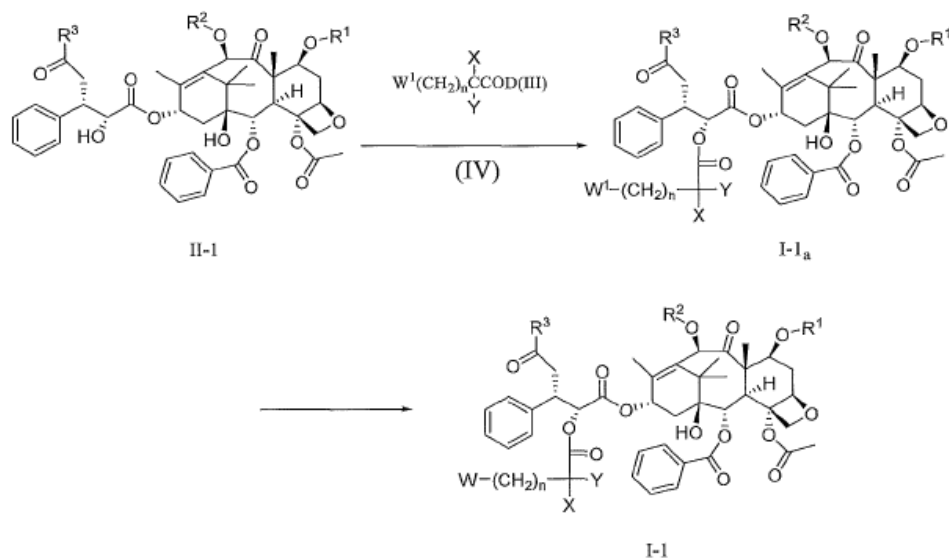
El término "ácido farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente descripción se refiere a un ácido que puede usarse en el campo médico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,

ácido carbónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-tolueno sulfónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico o ácido málico.

Esquema de reacción

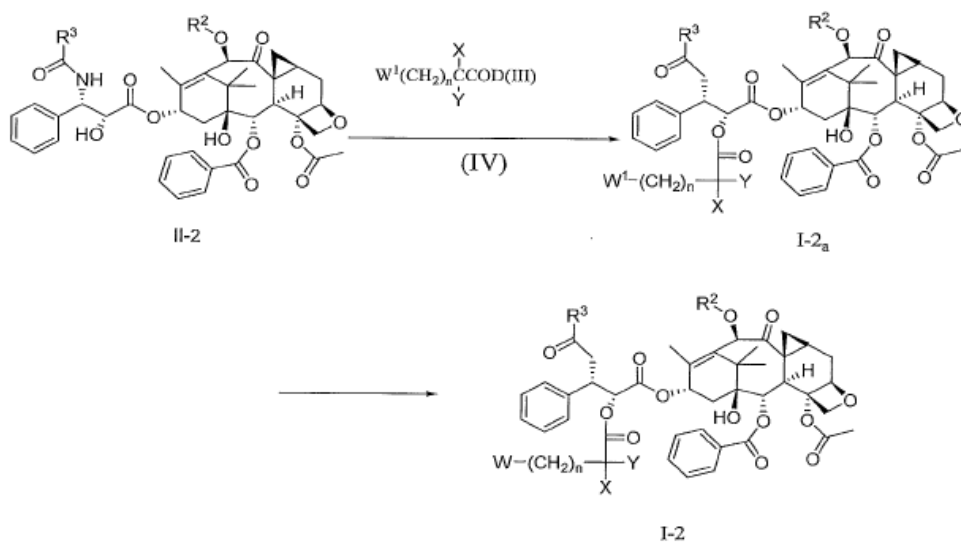
El compuesto (I-1) de la presente invención puede prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de Reacción 1:

Esquema de Reacción 1



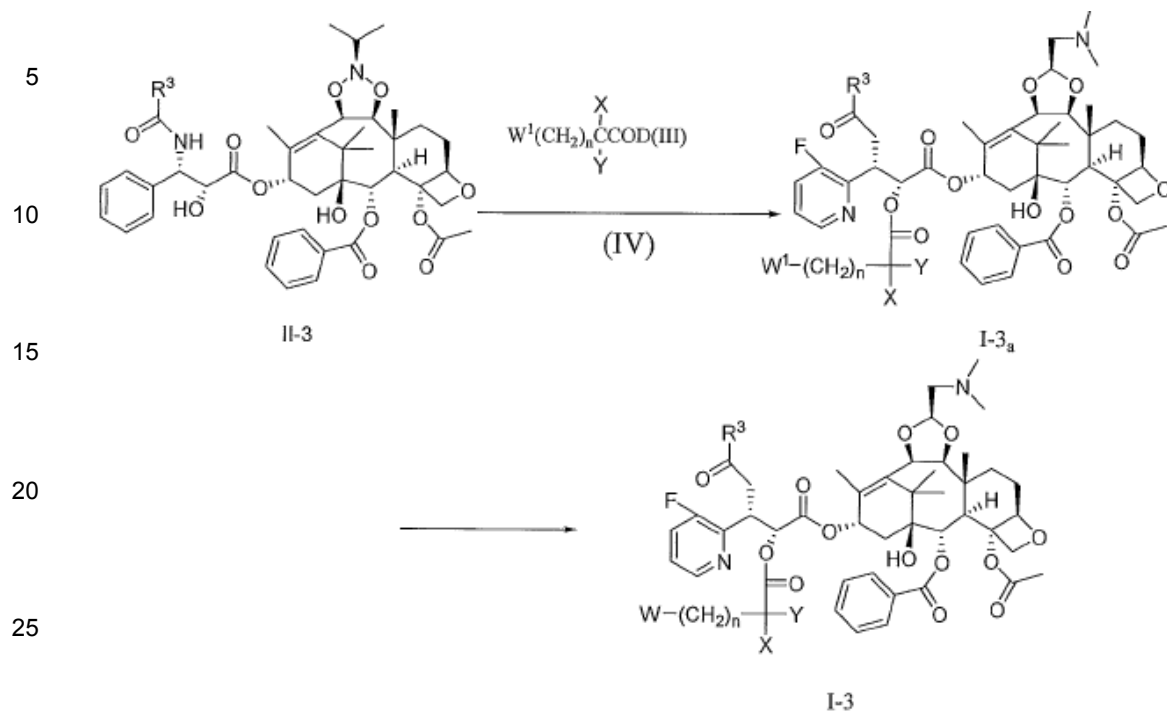
El compuesto (I-2) de la presente invención puede prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de Reacción 2:

Esquema de Reacción 2



El compuesto (I-3) de la presente invención puede prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de Reacción 3:

Esquema de Reacción 3



en donde R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, n, W, W^1 y D son como se definieron anteriormente.

Etapa 1

El compuesto de la fórmula general I-1a, I-2a o I-3a se prepara mediante reacción del compuesto de la fórmula general II-1, II-2 o II-3 con el compuesto de la fórmula general (III), respectivamente, en presencia del reactivo (IV) a -100 - 40°C .

Etapa 2

El compuesto de la fórmula general I-1 o I-2 se prepara mediante disolución del compuesto correspondiente de fórmula general I-1a o I-2a en un disolvente orgánico y después lavado de la capa orgánica con una solución acuosa saturada de una sal del ácido A que se ajusta a pH por debajo de 5 con el ácido A; o el compuesto de la fórmula general I-3 se prepara mediante disolución del compuesto correspondiente de la fórmula general I-3a en un disolvente orgánico y después lavado de la capa orgánica con una solución acuosa saturada de una sal del ácido A que se ajusta a pH por debajo de 6 con el ácido A.

El disolvente orgánico mencionado anteriormente se refiere a un disolvente orgánico aprótico que puede disolver el compuesto de la fórmula general I-1a, I-2a o I-3a, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, acetonitrilo y similares.

El reactivo (IV) mencionado anteriormente es un reactivo orgánico básico que contiene nitrógeno o un reactivo mixto que consiste en un reactivo orgánico básico que contiene nitrógeno y un compuesto con una estructura de carbodiimida. El reactivo orgánico básico que contiene nitrógeno es una base orgánica, tal como trietilamina, piridina, DMAP (4-N,N-dimetilaminopiridina) o 4-PPY (4-pirrolidinilpiridina); y el compuesto que tiene una estructura de carbodiimida es DCC (diciclohexilcarbodiimida) o EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida).

Cuando D en el compuesto de la fórmula general (III) es Cl o Br, el reactivo (IV) es un reactivo orgánico básico que contiene nitrógeno, y la relación molar del compuesto de la fórmula general (II) (es decir, el compuesto de la fórmula general (II-1, II-2 o II-3), el compuesto de la fórmula general (III) y el reactivo (IV), es decir, (II):(III):(IV), es 1:(1-12.0):(1-15.0).

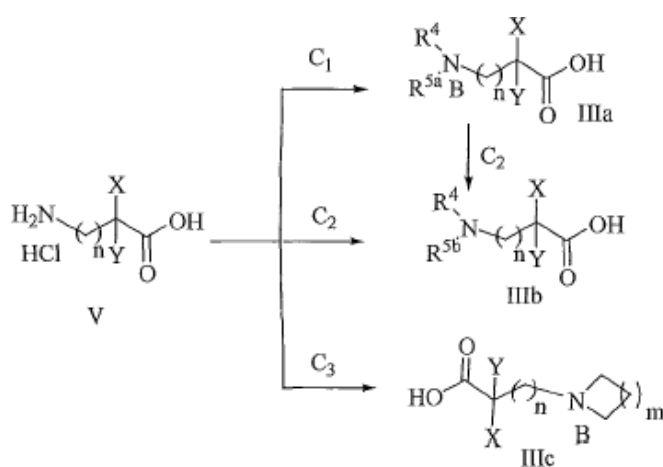
Cuando D en el compuesto de la fórmula general (III) es OH, el reactivo (IV) es un reactivo mixto que consiste en un reactivo orgánico básico que contiene nitrógeno y un compuesto que tiene una estructura de carbodiimida en una relación molar de 1:(1-5), y la relación molar del compuesto de la fórmula general (II) (es decir, el compuesto de II-1,

II-2 o II-3), el compuesto de la fórmula general (III) y el reactivo (IV), es decir, (II):(III):(IV) es 1:(1-12.0):(1-15.0) (en donde la cantidad del reactivo (IV) se basa en la cantidad del reactivo orgánico básico que contiene nitrógeno).

Específicamente, la presente descripción proporciona un método para preparar un derivado de taxano soluble en agua. El método comprende: disolver un compuesto de taxano farmacológicamente activo (II-1, II-2 o II-3) en diclorometano en presencia de piridina o DMAP a -50°C - 50°C , adicionar lentamente una solución del compuesto de la fórmula general (III) en diclorometano gota a gota, realizar la separación una vez finalizada la reacción, disolver el producto así obtenido en diclorometano y lavar la capa orgánica con una solución acuosa saturada de una sal del ácido A que se ajusta a un pH adecuado con el ácido A para obtener un derivado de taxano soluble en agua de la presente invención. La relación molar del compuesto de taxano farmacéuticamente activo, el derivado de aminoácido y piridina o DMAP es 1:(1-10):(3-10.0).

El derivado del ácido carboxílico de la fórmula general (III) de la presente descripción puede prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de Reacción 4:

Esquema de Reacción 4



En el Esquema de Reacción 4 anterior, los compuestos de las fórmulas (IIIa), (IIIb) y (IIIc), que pertenecen todos al compuesto de la fórmula general (III), se obtienen mediante reacción del compuesto de la fórmula general (V) con un agente alquilante para el amino (C_1 o C_3) o un agente protector para el amino (C_2), en donde,

R^4 , X, Y, n y B son como se definieron anteriormente;

C_1 es un agente alquilante para amino, tales como ácido fórmico/formaldehído, dimetil sulfato, bromoetano, bromopropano, clorobutano, acetona, butanona, ciclopentanona, ciclohexanona, benzaldehído y similares;

C_2 es un agente protector para amino, tales como cloroformiato de bencilo, anhídrido de di-*tert*-butiloxycarbonilcarbónico, cloruro de bencilo, el bromuro de bencilo y similares;

C_3 es otro agente alquilante para amino, tales como 1-cloro-2-bromoetano, 1-cloro-4-bromobutano, 1-cloro-5-bromopentano y similares;

R^{5a} es alquilo o cicloalquilo, especialmente alquilo C_{1-6} , tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo, o cicloalquilo C_{3-6} , como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

R^{5b} es un grupo amino protector, especialmente alcóxycarbonilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por fenilo (como benciloxycarbonilo o *tert*-butiloxycarbonilo) o bencilo.

Cuando D en el compuesto de la fórmula general (III) es Cl o Br, puede prepararse un compuesto de halogenuro de acilo correspondiente a partir de un reaccionante en donde D es hidroxilo mediante una reacción halogenante con un reactivo halogenante (tales como cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo o tribromuro de fósforo).

El compuesto de la fórmula general (V) en los esquemas de reacción anteriores puede obtenerse mediante métodos indicados en las referencias pertinentes, por ejemplo, [1]Chencomm, 1999: 1739-1740; [2]J. Med. Chem, 2011, 44:2849-2856; [3]JCS Perkin I 1980: 2029-2032; [4]Journal of Fluorine Chemistry (23), 1983: 241-259; [5]Journal of Fluorine Chemistry, 2004, vol. 125 (4): 509-515.

Uso del derivado de taxano soluble en agua de la presente invención para la preparación de un fármaco antitumoral

El derivado de taxano soluble en agua de la presente invención, como un profármaco, tiene los siguientes efectos beneficiosos:

El derivado de taxano soluble en agua de la fórmula general I-1, I-2 o I-3 de la presente invención tiene mayor solubilidad en agua que el compuesto correspondiente de la fórmula general II-1, II-2 o II-3, y por lo tanto puede formularse como una inyección soluble en agua. Después de la inyección intravenosa en el cuerpo de un animal, puede liberarse el fármaco original correspondiente, para inhibir el crecimiento de tumores.

Los inventores preparan un derivado de éster de un fármaco de taxano mediante modificación estructural sin cambiar la actividad farmacológica del fármaco original, y forman una sal de este con un ácido correspondiente para facilitar la disociación *in vivo*. El derivado de taxano soluble en agua de la presente invención es relativamente estable en propiedades químicas, y la solución acuosa de este puede liberar el fármaco original después de la inyección, lo que supera así las siguientes desventajas de las preparaciones de taxano actualmente disponibles causadas por la presencia de aceite de ricino polietoxilado o Tween-80: hipersensibilidad aguda, neurotoxicidad, toxicidad hepática, etc. Además, el método de preparación de la presente invención es simple y seguro de realizar, y la calidad del producto puede controlarse fácilmente.

EJEMPLOS

Para hacer el propósito y las soluciones técnicas de la presente invención más claras, los ejemplos preferidos de la presente invención se describen en más detalle como sigue. Debe notarse que los siguientes ejemplos se proporcionan meramente para la ilustración adicional de la presente invención, pero no deben interpretarse para limitar el alcance de la presente invención.

A. Preparación del derivado de ácido carboxílico de fórmula general (III) de la presente invención

Ejemplo 1

Preparación de clorhidrato de ácido 4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutírico

Se adicionó clorhidrato de ácido 4-amino-2(R)-fluorobutírico (1.1 g, 7.0 mmol) a un matraz de fondo redondo, se añadió una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 para ajustar el valor de pH a 8, y después se adicionaron 88% de ácido fórmico (6 ml) y 35% de solución acuosa de formaldehído (5 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a 80°C, y se dejó reaccionar durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó ácido clorhídrico 6 N (2 ml) seguido de una concentración a presión reducida para obtener un sólido amarillo claro. El sólido se disolvió en metanol (10 ml) y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo con agitación durante 30 min. Después se filtró la mezcla resultante y se concentró el filtrado. El residuo se sometió a reflujo en ácido clorhídrico 6 N (100 ml) durante 4 horas, y el líquido se eliminó por evaporación rotatoria. El sólido así obtenido se trató con acetonitrilo para obtener un sólido blanco (1.1 g, rendimiento: 85%).

m.p.: 136-138°C;

^1H -RMN (400 MHz, D_2O): δ 4.72 (ddd, 1H), 2.90 (dtd, 2H), 2.43 (s, 6H), 1.93 (m, 2H);

^{13}C -RMN (600 MHz, D_2O): δ 173.13, 86.90, 53.49, 42.83, 26.91;

ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 150.13.

Ejemplo 2

Preparación de clorhidrato de ácido 4-N-isopropilamino-2(R,S)-fluorobutírico;

Se adicionó clorhidrato de ácido 4-isopropilamino-2(R,S)-fluorobutírico (1.1 g, 7.0 mmol) a un matraz de fondo redondo (50 ml), se añadió una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 para ajustar el pH a 8, y después se adicionaron acetona (15 ml) y 5% de Pd-C (100 mg). El aire se reemplazó con nitrógeno, que después se reemplazó con hidrógeno. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 6 h. Pd-C se eliminó por filtración y el pH de la solución se ajustó a ácido con ácido clorhídrico 6 N. La solución se concentró a presión reducida para obtener un sólido amarillo claro. El sólido se disolvió en metanol (10 ml) y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo con agitación durante 30 min. Después se filtró la mezcla resultante y se concentró el filtrado. El residuo se sometió a reflujo en ácido clorhídrico 6 N (100 ml) durante 4 horas, y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. El sólido así obtenido se trató con acetonitrilo para obtener un sólido blanco (1.05 g, rendimiento: 75%).

ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 164.12.

Ejemplo 3

Preparación de clorhidrato de ácido 4-N,N-dietilamino-2(R,S)-trifluorometilbutírico;

Se adicionó clorhidrato de ácido 4-amino-2(R,S)-trifluorometilbutírico (2.07 g, 10 mmol) a un matraz de fondo redondo (50 ml), y se adicionó una solución acuosa de NaHCO_3 1 N para ajustar el valor del pH a 8. Se adicionó acetonitrilo (50 ml) y se adicionó gota a gota una solución mixta (10 ml) de bromoetano (2.18 g, 20 mmol) y

acetonitrilo. El pH de la solución de reacción se mantuvo en 7-8 con una solución de bicarbonato de sodio. Se adicionó ácido clorhídrico para ajustar el pH por debajo de 5 después de completar la reacción, y la solución se concentró a presión reducida para obtener un sólido amarillo claro. Se adicionó metanol (10 ml), la solución resultante se agitó durante 30 min antes de la filtración y se concentró el filtrado. El residuo se sometió a reflujo en ácido clorhídrico 6 N (100 ml) durante 4 horas, y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria, y se obtuvo un sólido blanco (rendimiento: 13%).

ESI-MS m/z [M+H]⁺ 228.16.

Ejemplo 4

Preparación de clorhidrato de ácido 4-N-bencilamino-2,2-difluorobutírico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 2, mediante el uso de clorhidrato de ácido 4-amino-2,2-difluorobutírico (1.1 g, 5.6 mmol) y benzaldehído como reaccionantes.

ESI-MS m/z [M+H]⁺ 230.06.

Ejemplo 5

Preparación de clorhidrato de ácido 4-N-isobutilamino-2(R,S)-difluorometilbutírico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 2, mediante el uso de clorhidrato de ácido 4-amino-2(R,S)-difluorometilbutírico (1.90 g, 10 mmol) y butanona (15 ml) como reaccionantes, y se obtuvo un sólido blanco (1.1 g, rendimiento: 45%). m.p.: 141-142°C; ESI-MS m/z [M+H]⁺ 210.1.

Ejemplo 6

Preparación de clorhidrato de ácido 4-N-aziridin-1-il)-2(R,S)-difluorometilbutírico

Se adicionó clorhidrato de ácido 4-amino-2(R,S)-difluorometilbutírico (1.90 g, 10 mmol) a un matraz de fondo redondo (50 ml), se añadió una solución acuosa de NaHCO₃ para ajustar el pH en 7-8, y se añadieron acetonitrilo (15 ml) y 1-cloro-2-bromoetano (10 mmol). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 0.5 h, y después la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se dejó reaccionar bajo reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y se adicionó metanol (10 ml) al residuo. La solución resultante se enfrió en un baño de hielo con agitación durante 30 minutos antes de la filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a reflujo en ácido clorhídrico 6 N (100 ml) durante 4 horas, y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria, y se obtuvo un sólido blanco (0.7 g).

ESI-MS m/z [M+H]⁺ 180.14.

Ejemplo 7

Preparación de clorhidrato de ácido 4-N-(pirrolidin-1-il)-2(R,S)-fluorobutírico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 6, mediante el uso de ácido 4-amino-2(R,S)-fluorobutírico y 1-cloro-4-bromobutano como reaccionantes.

ESI-MS m/z [M+H]⁺ 176.1.

Ejemplo 8

Preparación de clorhidrato de ácido 3-N-bencilamino-2(R,S)-1,1-difluorometil)propiónico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 2, mediante el uso de clorhidrato de ácido 3-amino-2(R,S)-1,1-difluorometil)propiónico y benzaldehído como reaccionantes.

ESI-MS m/z [M+H]⁺ 230.19.

Ejemplo 9

Preparación de clorhidrato de ácido 6-N-ciclohexilamino-2(R,S)-trifluorometilhexanoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 2, mediante el uso de clorhidrato de ácido 6-amino-2(R,S)-trifluorometilhexanoico y ciclohexanona como reaccionantes.

ESI-MS m/z [M+H]⁺ 282.08.

De acuerdo con los ejemplos anteriores, los inventores prepararon además los siguientes compuestos:

4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutirato de sodio (ESI-MS m/z [M-H]⁻ 149.03);

4-N,N-dietilamino-2(R,S)-fluorobutirato de calcio (ESI-MS m/z [M-H]⁺177.08);
 3-N-bencilamino-2(R,S)-benciloxipropionato de aluminio (ESI-MS m/z [M-H]⁺197.04);
 clorhidrato de cloruro de 4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutirilo (ESI-MS m/z [M-H]⁺168.01);
 clorhidrato de cloruro de 4-N-bencilamino-2,2-difluorobutirilo (ESI-MS m/z [M-H]⁺248.03);
 5 ácido 4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutírico (ESI-MS m/z [M-H]⁺150.08); y
 clorhidrato de ácido 4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutírico (ESI-MS m/z [M-H]⁺150.11).

B. Preparación del derivado de taxano soluble en agua de la presente invención

10 B-1. Preparación de derivados de paclitaxel

Ejemplo 10

clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]paclitaxel (compuesto 01)

15 1) La preparación de clorhidrato de cloruro de 4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutirilo: Se colocó en un matraz clorhidrato de ácido 4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutírico (10 mmol) en cloruro de tionilo (10 ml), la mezcla se calentó lentamente a 40°C, y la reacción se llevó a cabo durante 4 h. El cloruro de tionilo se evaporó a presión reducida y se adicionó diclorometano anhidro (15 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida y se adicionó diclorometano anhidro (60 ml) al residuo para obtener una solución para la siguiente etapa.

20 2) A -50 °C se adicionaron paclitaxel (1.6 g) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (1.4 g) a diclorometano (DCM, 150 ml), y la mezcla se agitó para disolverse. La solución de clorhidrato de cloruro de 4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutirilo en diclorometano preparada en la etapa 1) se adicionó lentamente gota a gota y la reacción se detectó por HPLC. Una vez completada la reacción, la capa de DCM se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (cuyo pH se ajustó a aproximadamente 3.0 con ácido clorhídrico), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. DCM se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se cristalizó a partir de acetona y metil *tert*-butil éter para obtener un sólido blanco (rendimiento: 50%).

ESI-MS m/z [M+H]⁺: 985.4.

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.86 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.48 (t, 2H), 7.38(m, 2H), 7.25 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.98 (t, 2H), 4.85 (d, J=6.24Hz, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.72 (d, J=7.62Hz, 1H), 3.64 (t, 1H), 2.89 (t, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.26 (t, 2H), 2.18 (m, 13H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.41 (s, 3H).

35 ¹³C-RMN (600MHz, DMSO):δ=203.64, 171.32, 170.65, 169.63, 168.96, 165.98, 165.86, 140.36, 140.21, 137.12, 134.65, 134.12, 133.98, 133.89, 133.21, 130.65, 129.94, 128.98, 128.54, 128.43, 128.12, 85.12, 81.45, 80.65, 78.23, 76.58, 76.46, 76.45, 74.98, 72.56, 70.23, 59.64, 54.87, 53.03, 48.65, 43.45, 42.26, 42.15, 41.96, 38.96, 34.45, 28.20, 23.97, 21.65, 21.01, 11.23.

Ejemplo 11

40 Metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]paclitaxel (compuesto C1)

La sal de clorhidrato preparada en el Ejemplo 10 se disolvió en DCM (25 ml), y la solución se lavó con una solución de metanosulfonato de sodio (por encima de 1 mol/L, pH = 3, el valor de pH se ajustó con ácido metanosulfónico) (15 ml * 4). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetona y metil *tert*-butil éter para obtener un sólido blanco (rendimiento: 53%).

Ejemplo 12

50 Clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutiril]paclitaxel (compuesto 03)

A -50 °C se adicionaron paclitaxel (2 g) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (1.9 g) a diclorometano (DCM, 150 ml), y la mezcla se agitó para disolverse. La reacción se detectó por HPLC. Se adicionó lentamente gota a gota una solución al 3% de clorhidrato de cloruro de 4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutirilo (preparada de acuerdo con el Ejemplo 10.1, mediante el uso de clorhidrato de ácido 4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutírico como reaccionante) en diclorometano, y la reacción se detectó por HPLC. Una vez completada la reacción, la capa de DCM se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (cuyo pH se ajustó a aproximadamente 3.0 con ácido clorhídrico), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y DCM se eliminó mediante evaporación rotatoria. El residuo se cristalizó a partir de acetona y metil *tert*-butil éter para obtener un sólido blanco (rendimiento: 48%). ESI-MS m/z [M+H]⁺:985.4.

Ejemplo 13

Citrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-difluorometilbutiril]paclitaxel (C92):

65

A -50°C se adicionaron clorhidrato de ácido 4-(N,N-dimetil)amino-2(R,S)-difluorometilbutírico (2.0 g), 4-N,N-dimetilaminopiridina (1.8 g), y diciclohexilcarbodiimida (2.1 g) a acetonitrilo (150 ml). Se adicionó paclitaxel (1.6 g), y la reacción se llevó a cabo durante 18 horas. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml). La capa de DCM se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (cuyo pH se ajustó a aproximadamente 3.0 con ácido clorhídrico), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. DCM se eliminó por evaporación rotatoria, y el residuo se disolvió en un poco de acetona. Se adicionó éter isopropílico para la cristalización, y se obtuvo clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-difluorometilbutiril]paclitaxel (1.2 g). La sal de clorhidrato se disolvió en diclorometano (100 ml). La capa de diclorometano se lavó con una solución acuosa (pH = 3) de ácido cítrico y citrato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y se obtuvo citrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-difluorometilbutiril]paclitaxel (1.05 g). ESI-MS m/z [M+H]⁺:1017.54.

B-2. Preparación de derivados de docetaxel

Ejemplo 14

Clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]docetaxel (compuesto 04)

Se adicionaron a -15 °C, docetaxel (2.1 g) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (1.8 g) a diclorometano (DCM, 150 ml), y la mezcla se agitó para disolverse. Se adicionó lentamente gota a gota una solución de clorhidrato de cloruro de 4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutirilo (preparada de acuerdo con el Ejemplo 10.1, mediante el uso de clorhidrato de ácido 4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutírico como reaccionante) en diclorometano, y la reacción se monitoreó por HPLC. Una vez completada la reacción, la capa de DCM se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (cuyo pH se ajustó a aproximadamente 3.0 con ácido clorhídrico), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. DCM se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se cristalizó a partir de acetona y metil *terc*-butil éter para obtener un sólido blanco (rendimiento: 51%).

ESI-MS m/z [M+H]⁺:939.54.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO):δ 7.93 (dd, 2H), 7.64 (dt, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.19 (d, J=6.42Hz, 2H), 5.82 (s, 3H), 5.38 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.23 (d, J=7.64Hz, 2H), 5.13 (m, 1H), 5.00 (d, J=5.23Hz 1H), 4.89 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.63 (d, J=7.17Hz, 2H), 2.59 (dd, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.43 (m, 3H), 2.14 (m, 6H), 2.06 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.33 (s, 1H), 1.14 (m, 7H), 0.97 (s, 15H), 0.82 (t, 3H).

¹³C-RMN (600MHz, DMSO):δ 209.458, 169.376, 168.425, 167.682, 167.513, 166.869, 165.229, 155.167, 137.026, 136.896, 135.884, 133.171, 131.278, 129.960, 129.539, 128.542, 128.044, 127.201, 86.406, 85.187, 83.701, 80.367, 79.033, 78.811, 78.596, 76.788, 75.416, 74.703, 73.715, 71.883, 70.710, 67.308, 57.007, 54.708, 51.949, 45.925, 42.867, 42.515, 42.086, 39.909, 39.771, 39.625, 39.488, 39.350, 39.212, 39.074, 38.077, 36.391, 34.675, 29.777, 28.980, 28.337, 28.061, 26.566, 26.436, 26.298, 23.209, 22.405, 20.627, 13.806, 13.614, 10.717, 9.667.

Ejemplo 15

Metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]docetaxel (compuesto C4)

La sal de clorhidrato preparada en el Ejemplo 14 se disolvió en DCM (25 ml), que se lavó con una solución de metansulfonato de sodio (por encima de 1 mol/L, pH = 3, el valor de pH se ajustó con ácido metanosulfónico) (15 ml × 4). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se filtró. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se cristalizó a partir de acetona y metil *terc*-butil éter para obtener un sólido blanco (rendimiento: 47%).

Ejemplo 16

Metanosulfonato de 2'-O-[4-amino-2(R,S)-trifluorometilbutiril]docetaxel (C59)

A -60 °C se adicionaron docetaxel (1.4 g) y 4-N,N-dimetilpiridina (1.2 g) a diclorometano (150 ml), y la mezcla se agitó para disolverse. La reacción se detectó por HPLC. Se adicionó lentamente gota a gota una solución al 5% de clorhidrato de cloruro de 4-N,N-dibencilamino-2(R,S)-trifluorometilbutirilo (preparada de acuerdo con el Ejemplo 10.1, mediante el uso de clorhidrato de ácido 4-N,N-dibencilamino-2(R,S)-trifluorometilbutírico como reaccionante), y se obtuvo un sólido (1.25 g) de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 10. El sólido obtenido se sometió a hidrogenólisis bajo la catálisis de Pd/C para eliminar el bencilo, y se obtuvo un sólido (1.1 g), que se disolvió en diclorometano (100 ml). La capa de diclorometano se lavó con una solución acuosa (pH = 3) de ácido metanosulfónico y metanosulfonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y se obtuvo metansulfonato de 2'-O-[4-amino-2(R,S)-trifluorometilbutiril]docetaxel (950 mg). ESI-MS m/z [M+H]⁺:961.38.

B-3. Preparación de derivados de cabazitaxel

Ejemplo 17

Clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutiril]cabazitaxel (compuesto 09)

A -30 °C se adicionaron cabazitaxel (1.8 g) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (1.7 g) a diclorometano (DCM, 150 ml), y la mezcla se agitó para disolverse. La reacción se detectó por HPLC. Se adicionó lentamente gota a gota una solución de clorhidrato de cloruro de 4-N,N-dietilamino-2(R,S)-fluorobutirilo en diclorometano. El sólido (1.4 g) se obtuvo de acuerdo con los procedimientos en el Ejemplo 4. ESI-MS m/z [M+H]⁺:967.62. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO):δ 7.93 (dd, 2H), 7.64 (dt, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.19 (d, J=6.42Hz, 2H), 5.82 (s, 3H), 5.38 (m, 1H), 5.33(m, 1H), 5.23 (d, J=7.64Hz, 2H), 5.13 (m, 1H), 5.00 (d, J=5.23Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.63 (d, J=7.17Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.59 (dd, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.43 (m, 3H), 2.14 (m, 6H), 2.06 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.33 (s, 1H), 1.14 (m,7H), 0.97 (s, 15H), 0.82 (t, 3H). ¹³C-RMN (600MHz,DMSO):δ 209.45, 169.37, 168.42, 167.68, 167.51, 166.87, 165.23, 155.17, 137.02, 136.89, 135.88, 133.17, 131.28, 129.96, 129.54, 128.54, 128.04, 127.20, 86.40, 85.18, 83.70, 80.36, 79.03, 78.81, 78.59, 76.78, 75.42, 74.70, 73.72, 71.88, 70.71, 67.31, 57.01, 56.48, 54.71, 51.95, 45.93, 42.87, 42.52, 42.08, 39.91, 39.77, 39.63, 39.48, 39.35, 39.21, 39.07, 38.08, 36.39, 34.68, 29.78, 28.98, 28.34, 28.06, 26.57, 26.44, 26.29, 23.21, 22.41, 20.63, 13.81, 13.61, 10.72, 9.67.

B-4. Preparación de derivados de larotaxel

Ejemplo 18

Clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]larotaxel (compuesto C39)

A -20 °C se adicionaron larotaxel (1.3 g) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (1.3 g) a diclorometano (DCM, 150 ml), y la mezcla se agitó para disolverse. La reacción se detectó por HPLC. Se adicionó lentamente gota a gota una solución de clorhidrato de cloruro de 4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutirilo en diclorometano y se obtuvo un sólido (0.9 g) de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 10. ESI-MS m/z [M+H]⁺:963.40.

B-5. Preparación de derivados de tesetaxel

Ejemplo 19

Clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]tesetaxel (compuesto C43)

A -40 °C se adicionaron tesetaxel (1 g) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (0.8 g) a diclorometano (DCM, 100 ml), y la mezcla se agitó para disolverse. La reacción se detectó por HPLC. Se adicionó lentamente gota a gota una solución de clorhidrato de cloruro de 4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutirilo en diclorometano, y la reacción se llevó a cabo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 4. Una vez completada la reacción, la capa de DCM se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (cuyo pH se ajustó a aproximadamente 6.0 con ácido clorhídrico), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. DCM se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se cristalizó a partir de acetona y metil *tert*-butil éter para obtener un sólido blanco (0.7 g). ESI-MS m/z [M+H]⁺:1013.52.

Los inventores prepararon además los siguientes compuestos de acuerdo con los métodos de los ejemplos anteriores:

clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]paclitaxel (Compuesto núm. 02): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 985.39

clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]docetaxel (Compuesto núm. 05): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 939.55

clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutiril]docetaxel (Compuesto núm. 06): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 939.57

clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]cabazitaxel (Compuesto núm. 07): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 967.59

clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]cabazitaxel (Compuesto núm. 08): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 967.62

sal de bisulfato sódico de 2'-O-[4-amino-2(R)-difluorometilbutiril]cabazitaxel (Compuesto núm. 10): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 971.41

metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2-metil-2(R)-2-trifluorometilbutiril]cabazitaxel (Compuesto núm. 11): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 1059.49

clorhidrato de 2'-O-[4-N-metil-N-etilamino-2(R)-2-difluoroetilvaleril]docetaxel (Compuesto núm. 12): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 1013.45

metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]docetaxel (Compuesto núm. 13): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 953.43

metanosulfonato de 2'-O-[4-(aziridin-1-il)amino-2,2-difluoroheptanoil]docetaxel (Compuesto núm. 14): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 997.37

	metanosulfonato de 2'-O-[4-N-metil-N-ciclopentilamino-2-trifluorometil-2-fluorooctanoil]paclitaxel (Compuesto núm.15): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 1163.41
	metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]larotaxel (Compuesto núm. 16): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 977.29
5	metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]tesetaxel (Compuesto núm. 17): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 1027.39
	metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]paclitaxel (Compuesto núm. C2): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 985.37
10	metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutiril]paclitaxel (Compuesto núm. C3): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 985.41
	metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]docetaxel (Compuesto núm. C5): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 939.55
	metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutiril]docetaxel (Compuesto núm. C6): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 939.56
15	metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]cabazitaxel (Compuesto núm. C7): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 967.58
	metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]cabazitaxel (Compuesto núm. C8): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 967.54
20	metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutiril]cabazitaxel (Compuesto núm. C9): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 967.62
	sal de bisulfato sódico de 2'-O-[4-amino-2(R)-difluorometilbutiril]cabazitaxel (Compuesto núm. C10): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 971.39
	clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2-metil-2(R)-2-trifluorometilbutiril]cabazitaxel (Compuesto núm. C11): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 1059.54
25	metanosulfonato de 2'-O-[4-N-metil-N-etilamino-2(R)-2-difluoroetilvaleril]docetaxel (Compuesto núm.C12): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 1013.43
	clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]docetaxel (Compuesto núm. C13): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 953.41
30	clorhidrato de 2'-O-[4-(aziridin-1-il)amino-2,2-difluoroheptanoil]docetaxel (Compuesto núm. C14): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 997.39
	clorhidrato de 2'-O-[4-N-metil-N-ciclopentilamino-2-trifluorometil-2-fluorooctanoil]paclitaxel (Compuesto núm. C15): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 1163.38
	clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]larotaxel (Compuesto núm. C16): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 977.30
35	clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]tesetaxel (Compuesto núm. C17): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 1027.36
	metanosulfonato de 2'-O-[4-N-metil-N-etilamino-2(R)-fluorobutiril]paclitaxel (Compuesto núm. C18): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 999.42
	fumarato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2(S)-fluorobutiril]paclitaxel (Compuesto núm. C19): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 1013.41
40	clorhidrato de 2'-O-[4-N-metil-N-isopropilamino-2(R,S)-fluorobutiril]paclitaxel (Compuesto núm. C20): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 1013.43
	p-tolueno sulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R, S)-2-trifluorometilbutiril]paclitaxel (Compuesto núm. C21): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 1035.38
45	clorhidrato de 2'-O-4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-2-difluorometilbutiril]paclitaxel (Compuesto núm. C22): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 1017.23
	maleato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]paclitaxel (Compuesto núm. C23): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 999.34
	sulfato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-2-difluorometilhexanoil]paclitaxel(Compuesto núm. C24): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 1045.44
50	metanosulfonato de 2'-O-[4-N-metil-N-etilamino-2(R)-fluorobutiril]docetaxel (Compuesto núm. C25): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 953.44
	maleato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2(S)-fluorobutiril]docetaxel (Compuesto núm. C26): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 967.45
	clorhidrato de 2'-O-[4-N-metil-N-isopropilamino-2(R)-fluorobutiril]docetaxel (Compuesto núm. C27): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 967.42
55	metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-2-trifluorometilbutiril]docetaxel (Compuesto núm. C28): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 989.38
	clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-2-difluorometilbutiril]docetaxel (Compuesto núm. C29): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 971.35
	metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorovaleril]docetaxel (Compuesto núm. C30): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 953.47
60	sulfato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorohexanoil]docetaxel (Compuesto núm. C31): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 967.41
	maleato de 2'-O-[4-N-metil-N-etilamino-2(R)-fluorobutiril]cabazitaxel (Compuesto núm. C32): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 981.35
65	metanosulfonato de 2'-O-4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]cabazitaxel (Compuesto núm. C33): ESI-MS m/z [M+H] ⁺ 995.51

clorhidrato de 2'-O-[4-N-metil-N-isopropilamino-2(R)-fluorobutiril]cabazitaxel (Compuesto núm. C34): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 995.47

metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-2-trifluorometilbutiril]cabazitaxel (Compuesto núm. C35): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 1017.52

5 *p*-tolueno sulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-2-difluorometilbutiril]cabazitaxel (Compuesto núm. C36): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 999.46

clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]cabazitaxel (Compuesto núm. C37): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 981.33

10 sulfato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorohexanoi]cabazitaxel (Compuesto núm. C38): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 995.34

clorhidrato de 2'-O-[4-N-metil-N-etilamino-2(R,S)-fluorobutiril]larotaxel (Compuesto núm. C40): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 977.54

maleato de 2'-O-[4-N-metil-N-isopropilamino-2(R,S)-2-trifluorometilbutiril]larotaxel (Compuesto núm. C41): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 1041.35

15 fosfato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorovaleril]larotaxel(Compuesto núm. C42): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 977.65

clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2(S)-fluorobutiril]tesetaxel(Compuesto núm. C44): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 1041.52

succinato de 2'-O-[4-N-metil-N-isopropilamino-2(R,S)-2-trifluorometilbutiril]tesetaxel(Compuesto núm. C45): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 1091.51

20 sulfato de 2'-O-[4-(pirrolidin-1-il)amino-2(R,S)-fluorovaleril]tesetaxel(Compuesto núm. C46): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 1053.48

clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2(R)-fluorobutiril]paclitaxel (Compuesto núm. C51): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 1013.35

25 clorhidrato de 2'-O-[3-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluoropropionil]paclitaxel(Compuesto núm. C52): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 971.28

clorhidrato de 2'-O-[4-N-bencilamino-2(S)-fluorobutiril]docetaxel(Compuesto núm. C62): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 1001.36

clorhidrato de 2'-O-[3-(N,N-dietil)amino-2(R,S)-trifluorometilpropionil]docetaxel (Compuesto núm. C63): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 1003.34

30 clorhidrato de 2'-O-[4-(N-metil)amino-2(R)-trifluorometilbutiril]paclitaxel(Compuesto núm. C65): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 1021.24

clorhidrato de 2'-O-[3-(N-isopropil)amino-2(R,S)-difluorometilpropionil]cabazitaxel(Compuesto núm. C66): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 999.38

clorhidrato de 2'-O-[5-(N,N-dimetil)amino-2(R)-fluorovaleril]paclitaxel (Compuesto núm. C74): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 999.33

35 clorhidrato de 2'-O-[4-(N,N-dimetil)amino-2(S)-trifluorometilbutiril]cabazitaxel (Compuesto núm. C75): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 1017.41

clorhidrato de 2'-O-[4-(N-isopropil)amino-2(R,S)-trifluorometilbutiril]paclitaxel(Compuesto núm. C76): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 1049.37

40 clorhidrato de 2'-O-[5-N,N-dimetilamino-2(S)-trifluorometilvaleril]docetaxel(Compuesto núm. C79): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 1003.31

clorhidrato de 2'-O-[4-N-bencilamino-2-metil-2(R,S)-fluorobutiril]paclitaxel(Compuesto núm. C80): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 1061.32

clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-difluorometilbutiril]docetaxel (Compuesto núm. C87): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 971.29

45 clorhidrato de 2'-O-[3-ciclopentilamino-2-etil-2(R,S)-trifluorometilpropionil]docetaxel (Compuesto núm. C95): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 1001.31

clorhidrato de 2'-O-[5-N-bencilamino-2-bencil-2(R)-difluorometilvaleril]cabazitaxel (Compuesto núm. C97): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 1075.42

50 clorhidrato de 2'-O-[4-(4-piperidin-1-il)-2(S)-trifluorometilbutiril]cabazitaxel (Compuesto núm. C99): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 1057.35

clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]larotaxel (Compuesto núm. C102): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 963.34

clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]tesetaxel (Compuesto núm. C107): ESI-MS m/z [M+H]⁺ 1013.41.

55 Los inventores proporcionan los siguientes ejemplos experimentales para mostrar los efectos beneficiosos sorprendentes e inesperados de los derivados de taxanos solubles en agua de la presente invención.

Ejemplos Experimentales

60 Ejemplo Experimental 1.1. Solubilidad en solución salina fisiológica:

65

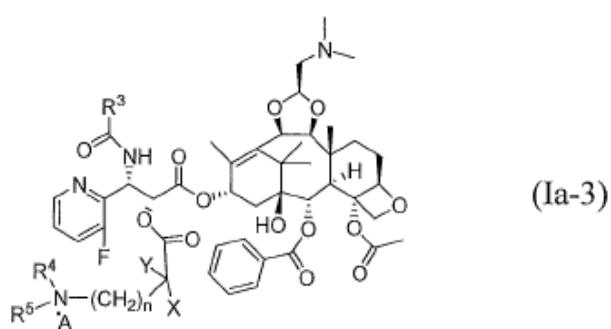
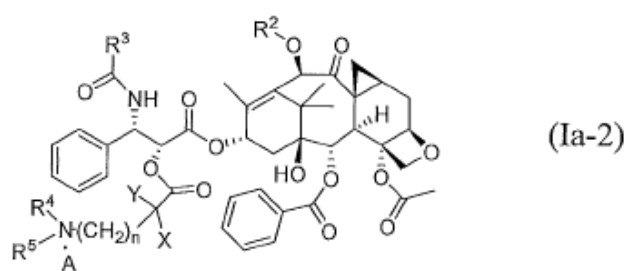
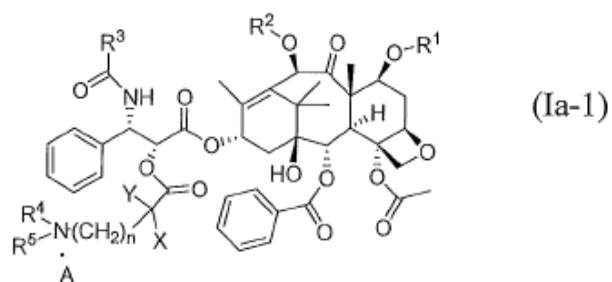


Tabla 1. Solubilidad de los derivados de taxanos solubles en agua en solución salina fisiológica

Comp núm.	Tipo de anillo original	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	C*	A	Solubilidad (mg/ml)
01	I-1	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	R	HCl	1.1
02	I-1	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	S	HCl	1.2
03	I-1	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	R,S	HCl	1.1
04	I-1	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R	HCl	2.8
05	I-1	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	S	HCl	2.5
06	I-1	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R,S	HCl	2.6
07	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	R	HCl	1.5

5	08	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	S	HCl	1.3
	09	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	R,S	HCl	1.3
10	10	I-1	2	Me	Me	t-BuO	H	H	H	CHF ₂	R	NaHSO ₄	1.6
	11	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Et	Et	CH ₃	CF ₃	R	MeSO ₃ H	11.2
15	12	I-1	3	H	H	t-BuO	Me	Et	H	CF ₂ CH ₃	R	HCl	1.2
	13	I-1	3	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	15.6
20	16	I-2	3		Ac	t-BuO	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	11.1
	17	I-3	3			t-BuO	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	12.3
25	C1	I-1	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	10.5
	C2	I-1	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	S	MeSO ₃ H	10.4
	C3	I-1	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	R,S	MeSO ₃ H	10.3
30	C4	I-1	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	12.4
	C5	I-1	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	S	MeSO ₃ H	12.7
35	C6	I-1	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R,S	MeSO ₃ H	12.5
	C7	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	0.9
40	C8	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	S	MeSO ₃ H	0.6
	C9	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	R,S	MeSO ₃ H	0.4
45	C10	I-1	2	Me	Me	t-BuO	H	H	H	CHF ₂	R	H ₂ SO ₄	0.8
	C11	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Et	Et	CH ₃	CF ₃	R	HCl	1.1
50	C12	I-1	3	H	H	t-BuO	Me	Et	H	CF ₂ CH ₃	R	MeSO ₃ H	11.3
	C13	I-1	3	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R	HCl	2.3
55	C16	I-2	3		Ac	t-BuO	Me	Me	H	F	R	HCl	0.8
60	C17	I-3	3			t-BuO	Me	Me	H	F	R	HCl	1.0

Ejemplo Experimental 2. Disociación *in vitro* en plasma sanguíneo de rata:

Los derivados de taxanos solubles en agua obtenidos de las siguientes fórmulas se formularon como soluciones acuosas de 0.2 mg/ml. Se tomaron muestras de 0.1 ml de cada una de las soluciones, se adicionó respectivamente

a 0.9 ml de plasma de sangre fresca (anticoagulada con heparina) de ratas SD, se mezcló homogéneamente, y se colocó en un baño de agua termostático a 37°C C para su incubación con tiempo registrado. Después de 2 min, 5 min y 10 min de incubación, se tomaron 0.2 ml de soluciones respectivamente de cada una de las muestras y se adicionaron a acetonitrilo (0.4 ml) enfriado a -20°C para la precipitación de la proteína. Las muestras se agitaron y se centrifugaron durante 10 minutos (10,000 rpm), y el sobrenadante se tomó para el análisis con HPLC. Los resultados se presentan en la Tabla 2 siguiente:

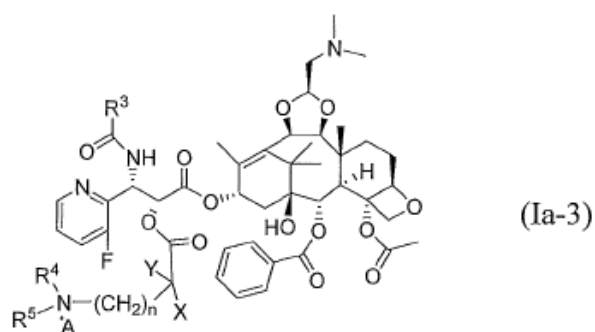
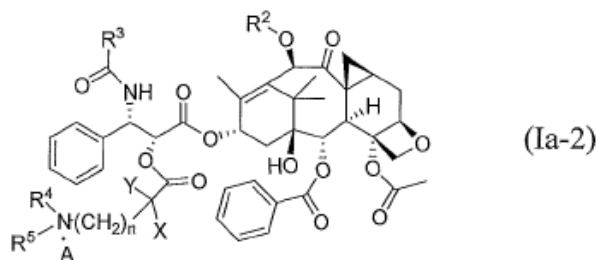
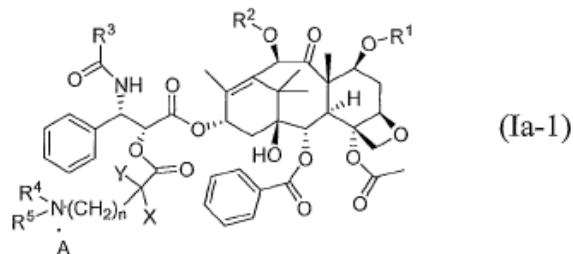


Tabla 2. Prueba de disociación *in vitro* de los derivados de taxanos solubles en agua en plasma sanguíneo de rata

Comp. núm.	Tipo de anillo original	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	C*	A	Tiempo de muestreo/porcentaje de disociación (%)		
												2min	5min	10 min
01	I-1	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	R	HCl	63.5	96.8	100
02	I-1	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	S	HCl	59.8	95.6	100
03	I-1	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	R,S	HCl	61.8	93.1	100
04	I-1	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R	HCl	59.6	92.6	100
05	I-1	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	S	HCl	56.4	91.1	100
06	I-1	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R,S	HCl	56.4	91.1	100
07	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	R	HCl	49.5	89.6	100
08	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	S	HCl	47.6	87.6	100
09	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	R,S	HCl	47.8	89.1	100
10	I-1	2	Me	Me	t-BuO	H	H	H	CHF ₂	R	NaHSO ₄	45.2	86.5	96.8
11	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Et	Et	CH ₃	CF ₃	R	MeSO ₃ H	52.3	89.6	97.2
12	I-1	3	H	H	t-BuO	Me	Et	H	CF ₂ CH ₃	R	HCl	43.6	75.6	89.6
13	I-1	3	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	45.7	85.2	92.3
14	I-1	5	H	H	t-BuO	-(CH ₂) ₂ -	Me	F	F	-	MeSO ₃ H	42.1	55.7	72.5
15	I-1	6	H	Ac	Ph	Me		F	CF ₃	R,S	MeSO ₃ H	35.0	46.2	57.9
16	I-2	3		Ac	t-BuO	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	60.2	92.1	100
17	I-3	3			t-BuO	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	59.3	93.5	100
C1	I-1	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	64.3	97.0	100
C2	I-1	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	S	MeSO ₃ H	62.8	96.5	100
C3	I-1	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	R,S	MeSO ₃ H	63.7	96.8	100
C4	I-1	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	59.2	93.4	100
C5	I-1	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	S	MeSO ₃ H	58.9	93.3	100
C6	I-1	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R,S	MeSO ₃ H	59.1	93.3	100
C7	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	49.7	85.9	100
C8	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	S	MeSO ₃ H	49.4	88.4	100
C9	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	R,S	MeSO ₃ H	49.3	88.6	100
C10	I-1	2	Me	Me	t-BuO	H	H	H	CHF ₂	R	H ₂ SO ₄	45.6	87.1	97.3
C11	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Et	Et	CH ₃	CF ₃	R	HCl	51.2	85.4	95.9
C12	I-1	3	H	H	t-BuO	Me	Et	H	CF ₂ CH ₃	R	MeSO ₃ H	42.8	74.8	88.4
C13	I-1	3	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R	HCl	44.8	84.8	92.7
C14	I-1	5	H	H	t-BuO	-(CH ₂) ₂ -	Me	F	F	-	HCl	41.9	54.4	71.3

Comp. núm.	Tipo de anillo original	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	C*	A	Tiempo de muestreo/porcentaje de disociación (%)		
												2min	5min	10 min
C15	I-1	6	H	Ac	Ph	Me		F	CF ₃	R,S	HCl	34.2	45.3	58.2
C16	I-2	3		Ac	t-BuO	Me	Me	H	F	R	HCl	61.1	93.8	100
C17	I-3	3			t-BuO	Me	Me	H	F	R	HCl	60.7	95.5	100

Ejemplo Experimental 3. Disociación *in vitro* en plasma sanguíneo de conejo:

Los derivados de taxanos solubles en agua obtenidos de las siguientes fórmulas se formularon como soluciones acuosas de 0.2 mg/ml. Se tomaron muestras de 0.1 ml de cada una de las soluciones, se adicionó respectivamente a 0.9 ml de plasma de sangre fresca (anticoagulada con heparina) de conejos blancos de Nueva Zelandia, se mezcló homogéneamente, y se colocó en un baño de agua termostático a 37°C C para su incubación con tiempo registrado. Después de 5 min, 20 min y 60 min de incubación, se tomaron 0.2 ml de soluciones respectivamente de cada una de las muestras y se adicionaron a acetonitrilo (0.4 ml) enfriado a -20°C para la precipitación de la proteína. Las muestras se agitaron y centrifugaron durante 10 minutos (10,000 rpm), y el sobrenadante se tomó para el análisis con HPLC. Los resultados se presentan en la Tabla 3 siguiente:

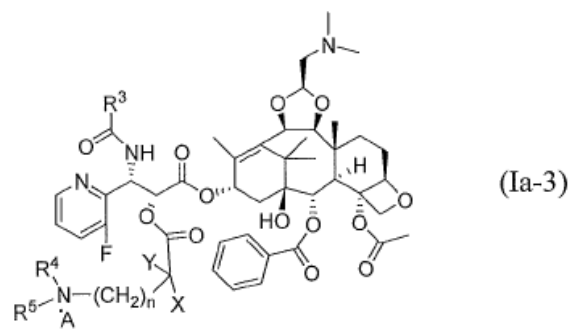
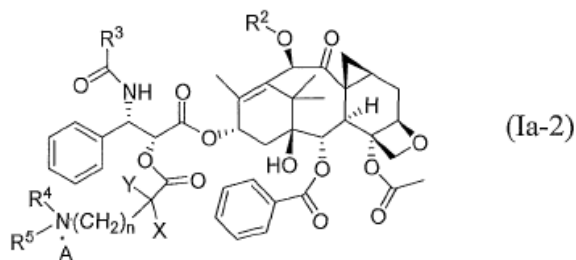
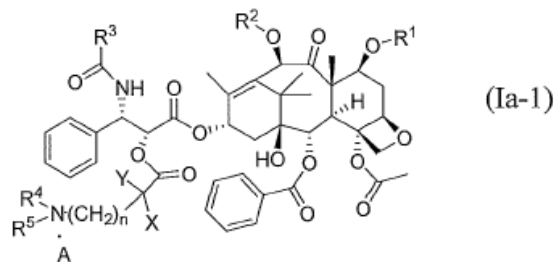


Tabla 3. Prueba de disociación *in vitro* de los derivados de taxanos solubles en agua en plasma sanguíneo de conejo

Comp. núm.	Tipo de anillo original	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	C*	A	Tiempo de muestreo/porcentaje de disociación (%)		
												2min	5min	10 min
01	I-1	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	R	HCl	76.5	98.3	100
02	I-1	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	S	HCl	68.2	97.5	100
03	I-1	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	R,S	HCl	75.7	93.5	100
04	I-1	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R	HCl	80.2	93.5	100
05	I-1	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	S	HCl	79.3	91.8	100
06	I-1	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R,S	HCl	75.6	98.6	100
07	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	R	HCl	79.2	95.5	100
08	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	S	HCl	89.9	93.2	100
09	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	R,S	HCl	83.2	97.1	100
10	I-1	2	Me	Me	t-BuO	H	H	H	CHF ₂	R	NaHSO ₄	38.1	63.2	80.3
11	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Et	Et	CH ₃	CF ₃	R	MeSO ₃ H	56.2	80.5	92.1
12	I-1	3	H	H	t-BuO	Me	Et	H	CF ₂ CH ₃	R	HCl	35.2	61.3	73.2
13	I-1	3	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	33.2	55.8	62.1
16	I-2	3		Ac	t-BuO	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	63.2	94.1	100
17	I-3	3			t-BuO	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	62.7	93.4	100
C1	I-1	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	77.2	98.4	100
C2	I-1	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	S	MeSO ₃ H	69.7	98.1	100
C3	I-1	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	R,S	MeSO ₃ H	76.5	94.6	100
C4	I-1	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	81.6	94.8	100
C5	I-1	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	S	MeSO ₃ H	81.2	93.1	100
C6	I-1	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R,S	MeSO ₃ H	76.8	97.8	100
C7	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	78.4	94.8	100
C8	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	S	MeSO ₃ H	85.6	94.5	100
C9	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	R,S	MeSO ₃ H	81.2	96.7	100
C10	I-1	2	Me	Me	t-BuO	H	H	H	CHF ₂	R	H ₂ SO ₄	48.9	68.4	91.3
C11	I-1	2	Me	Me	t-BuO	Et	Et	CH ₃	CF ₃	R	HCl	61.2	84.5	96.3
C12	I-1	3	H	H	t-BuO	Me	Et	H	CF ₂ CH ₃	R	MeSO ₃ H	44.6	72.1	89.6
C13	I-1	3	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R	HCl	46.2	78.9	93.4
C16	1-2	3		Ac	t-BuO	Me	Me	H	F	R	HCl	68.2	94.4	100
C17	1-3	3			t-BuO	Me	Me	H	F	R	HCl	69.7	96.8	100

Ejemplo Experimental 4. Prueba metabólica *in vivo* de los derivados del paclitaxel solubles en agua en ratas

4.1. Método de estudio:

12 ratas SD (macho, peso corporal: 200-220 g) se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos, y se administraron por vía intravenosa con 5 mg/kg de compuestos 01, 02, 03 y paclitaxel comercialmente disponible en un volumen de 5 ml/kg, respectivamente. Los compuestos 01, 02 y 03 se formularon con una inyección de dextrosa al 5% (pH = 5), y el paclitaxel se presenta en forma de una inyección comercialmente disponible. Después de 5 minutos de administración, se tomó 0.3 ml de sangre venosa del plexo venoso retrobulbar de las ratas, se colocó en tubos heparinizados y se centrifugó a 11,000 rpm durante 5 minutos. Se separó el plasma sanguíneo y las concentraciones de los compuestos en el plasma sanguíneo se determinaron por cromatografía líquida-espectrometría de masas.

4.2. Resultados:

Después de la inyección intravenosa de los compuestos 01, 02 y 03, los compuestos 01, 02 y 03 no pueden detectarse en el plasma sanguíneo y sólo puede detectarse el paclitaxel.

Las concentraciones medias (ng/ml) de paclitaxel en el plasma sanguíneo de los animales de cada grupo fueron 1789, 1637, 1825 y 1793, respectivamente.

Ejemplo Experimental 5. Prueba metabólica *in vivo* de los derivados del docetaxel solubles en agua en ratas

5.1. Método de estudio:

12 ratas SD (macho, peso corporal: 200-220 g) se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos, y se administraron por vía intravenosa con 5 mg/kg de compuestos 04, 05, 06 y docetaxel comercialmente disponible en un volumen de 5 ml/kg, respectivamente. Los compuestos 04, 05 y 06 se formularon con una inyección de dextrosa al 5% (pH = 5), y el docetaxel se presenta en forma de una inyección comercialmente disponible. Después de 5 minutos de administración, se tomó 0.3 ml de sangre venosa del plexo venoso retrobulbar de las ratas, se colocó en tubos heparinizados y se centrifugó a 11,000 rpm durante 5 minutos. Se separó el plasma y las concentraciones de los compuestos en el plasma se determinaron por cromatografía líquida-espectrometría de masas.

5.2. Resultados:

Después de la inyección intravenosa de los compuestos 04, 05 y 06, los compuestos 04, 05 y 06 no pueden detectarse en el plasma sanguíneo y sólo puede detectarse el docetaxel.

Las concentraciones medias (ng/ml) de docetaxel en el plasma sanguíneo de los animales de cada grupo fueron 1506, 1387, 1621, y 769, respectivamente.

Ejemplo Experimental 6. Prueba de actividad tumoral de los derivados de taxanos solubles en agua

6.1. Prueba de la actividad inhibitoria de los derivados de paclitaxel solubles en agua sobre xenoinjerto tumoral subcutáneo de cáncer de ovario humano SK-OV-3 en ratones desnudos

Propósito: evaluar y comparar la actividad inhibitoria de los derivados del paclitaxel soluble en agua, paclitaxel y Abraxane® en xenoinjerto tumoral subcutáneo de cáncer de ovario humano SK-OV-3 en ratones desnudos.

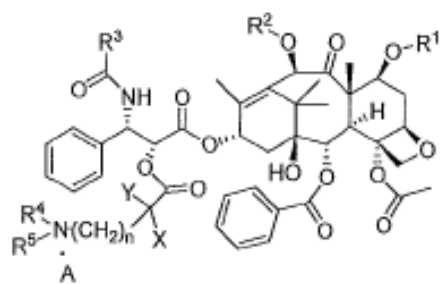
Régimen de dosificación y procedimientos experimentales:

Las células SK-OV-3 de cáncer de ovario humano se inocularon subcutáneamente a ratones desnudos. Después de que el volumen del tumor alcanzó 100-150 mm³, los animales se dividieron aleatoriamente en grupos (D0), y se administraron con los derivados de paclitaxel solubles en agua de la siguiente fórmula, paclitaxel, y Abraxane®, respectivamente, una vez al día durante 5 días. La dosificación y el régimen de dosificación se muestran en la siguiente tabla 4. El volumen del tumor se midió 2-3 veces por semana, los animales se pesaron y los datos se registraron hasta el día 22 (D22) después del agrupamiento.

El volumen del tumor (V) se calculó de acuerdo con la ecuación: $V = 1/2 \times a \times b^2$, en donde a y b representan la longitud y el ancho, respectivamente.

$T/C(\%) = (T - T_0) / (C - C_0) \times 100$, en donde T y C representan el volumen del tumor al final del experimento; y T₀ y C₀ representan el volumen del tumor al comienzo del experimento.

Los datos de actividad antitumoral se muestran en la siguiente Tabla 4:



(Ia-1)

Tabla 4. La actividad inhibitoria de los derivados del paclitaxel soluble en agua, paclitaxel y Abraxane® en xenoinjerto tumoral subcutáneo de cáncer de ovario humano SK-OV-3 en ratones desnudos

Comp. Núm.	Dosificación	Tiempo y ruta de administración	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	C*	A	Datos de actividad antitumoral				Cambio peso corporal (%) D4
													Volumen tumor (mm ³) (D0)	Volumen tumor (mm ³) (D22)	T/C (%) D22	Porcentaje inhibitorio del tumor (%) D22	
Grupo control	-	D0-4 IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	134.6±18.3	980.4±271.9	-	-	-11
paclitaxel	16mg/kg	D0-4 IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	134.6±19.7	53.7±11.2	-60	160	-4.8
Abraxane®	24mg/kg	D0-4 IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	126.0±10.7	53.8±13.9	-57	157	-8.2
C1	24mg/kg	D0-4 IV	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	133.6±9.5	49.8±10.4	-63	163	-5.9
C2	24mg/kg	D0-4 IV	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	S	MeSO ₃ H	134.3±10.4	51.2±11.2	-61	158	-5.8
C3	24mg/kg	D0-4 IV	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	R,S	MeSO ₃ H	133.4±10.4	50.6±9.7	-64	165	-6.0
C18	24mg/kg	D0-4 IV	2	H	Ac	Ph	Et	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	133.6±9.4	55.7±10.6	-53	137	-7.0
C19	24mg/kg	D0-4 IV	2	H	Ac	Ph	Et	Et	H	F	S	Ácido tumánico	133.6±9.4	55.7±10.1	-44	114	-8.1
C20	24mg/kg	D0-4 IV	2	H	Ac	Ph	Me	IPro	H	F	R,S	HCl	127.9±11.4	60.4±12.3	-38	98	-10.3
C21	24mg/kg	D0-4 IV	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	CF ₃	R,S	Ácido p-tolueno sulfónico	134.9±11.4	573±11.4	-48	124	-8.9
C22	24mg/kg	D0-4 IV	2	H	Ac	Ph	Me	Me	H	CHF ₂	R,S	HCl	133.4±12.6	61.2±13.5	-35	135	-8.4
C23	24mg/kg	D0-4 IV	3	H	Ac	Ph	Me	Me	H	F	R	Ácido maleico	135.8±14.7	70.8±16.8	-23	60	-9.4
C24	24mg/kg	D0-4 IV	4	H	Ac	Ph	Me	Me	H	CHF ₂	S	Ácido sulfónico	133.8±12.2	79.8±12.8	-14	36	-11.6

D0: el tiempo de administración para el primer tiempo

Δ: P_{0.05} = 0.000, comparado con el control, con el uso de la prueba t de Student.

El número de ratones al comienzo del experimento: $n = 10$ en el grupo de control, y $n = 6$ en el grupo administrado.

C^* es la configuración del carbono quiral en la cadena lateral de un aminoácido.

5 Conclusión: los derivados del paclitaxel solubles en agua tienen un efecto inhibitor sobre el cáncer de ovario humano SK-OV-3.

6.2. Prueba de la actividad inhibitoria de los derivados de docetaxel solubles en agua sobre xenoinjerto tumoral subcutáneo de cáncer de próstata humano PC-3 en ratones desnudos

10 Propósito: evaluar y comparar la actividad inhibitoria de los derivados de docetaxel solubles en agua sobre xenoinjerto tumoral subcutáneo de cáncer de próstata humano PC-3 en ratones desnudos

Régimen de dosificación y procedimientos experimentales:

15 Las células PC-3 de cáncer de próstata humano se inocularon subcutáneamente a ratones desnudos. Después de que el volumen del tumor alcanzó $100-150 \text{ mm}^3$, los animales se dividieron aleatoriamente en grupos, y se administraron con los derivados de docetaxel solubles en agua de la siguiente fórmula, docetaxel, y Abraxane®, respectivamente, una vez en el mismo día (D0). La dosificación y el régimen de dosificación se muestran en la siguiente tabla 5. El volumen del tumor se midió 2-3 veces por semana, los animales se pesaron y los datos se registraron hasta el día 20 (D20) después del agrupamiento.

25 El volumen del tumor (V) se calculó de acuerdo con la ecuación: $V = 1/2 \times a \times b^2$, en donde a y b representan la longitud y el ancho, respectivamente.

$T/C(\%) = (T - T_0) / (C - C_0) \times 100$, en donde T y C representan el volumen del tumor al final del experimento; y T_0 y C_0 representan el volumen del tumor al comienzo del experimento.

Los datos de actividad antitumoral se muestran en la siguiente Tabla 5:

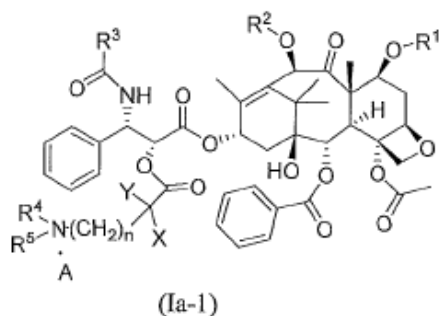


Tabla 5. La actividad inhibitoria de los derivados de docetaxel solubles en agua sobre xenoinjerto tumoral subcutáneo de cáncer de próstata humano PC-3 en ratones desnudos.

Comp. Núm.	Dosis	Tiempo y ruta de administración	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	C*	A	Datos de actividad antitumoral				Cambio peso corporal (%) D6
													Volumen tumor (mm ³) (D0)	Volumen tumor (mm ³) (D20)	T/C (%) D20	Porcentaje inhibitorio del tumor (%) ^a D20	
Grupo control	-	D0 IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	110.5±4.4	870.5±60.5	-	-	-16
docetaxel	14mg/kg	D0 IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	111.5±1.3	81.4±25.1	-27	127	-12.3
C4	33.6mg/kg	D0 IV	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	113.7±2.9	26.6±12.4	-77	177	-12.5
C5	33.6mg/kg	D0 IV	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	S	MeSO ₃ H	113.4±3.1	26.8±12.6	-76	175	-12.4
C6	33.6mg/kg	D0 IV	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R/S	MeSO ₃ H	113.8±3.0	27.0±12.3	-76	175	-12.6
C25	33.6mg/kg	D0 IV	2	H	H	t-BuO	Et	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	113.8±3.0	30.4±11.1	-62	143	-13.6
C26	33.6mg/kg	D0 IV	2	H	H	t-BuO	Et	Et	H	F	S	Acido maleico	114.4±2.8	32.4±13.5	-52	120	-14.1
C27	33.6mg/kg	D0 IV	2	H	H	t-BuO	Me	t-Pro	H	F	R	HCl	116.3±3.7	35.3±14.7	-44	101	-14.4
C28	33.6mg/kg	D0 IV	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	CF ₃	R	MeSO ₃ H	113.5±2.8	34.5±12.6	-46	105	-13.9
C29	33.6mg/kg	D0 IV	2	H	H	t-BuO	Me	Me	H	CRF ₂	R/S	HCl	116.7±3.1	36.8±13.4	-37	85	-15.1
C30	33.6mg/kg	D0 IV	3	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	R/S	MeSO ₃ H	118.2±4.8	41.5±14.7	-28	64	-15.4
C31	33.6mg/kg	D0 IV	4	H	H	t-BuO	Me	Me	H	F	S	Ácido sulfúrico	114.7±3.5	52.4±12.5	-20	45	-15.8

D0: el tiempo de administración para el primer tiempo
A: P_(0.05) = 0.000, comparado con el control, con el uso de la prueba t de Student.

El número de ratones al comienzo del experimento: $n = 10$ en el grupo de control, y $n = 6$ en el grupo administrado.

C* es la configuración del carbono quiral en la cadena lateral de un aminoácido.

- 5 Conclusión: los derivados del docetaxel solubles en agua tienen un efecto inhibitor sobre el cáncer de próstata humano PC-3.

6.3. Prueba de la actividad inhibitoria de los derivados de cabazitaxel solubles en agua sobre xenoinjerto tumoral subcutáneo de cáncer de próstata humano PC-3 en ratones desnudos

- 10 Propósito: evaluar y comparar la actividad inhibitoria de los derivados de cabazitaxel solubles en agua y cabazitaxel sobre xenoinjerto tumoral subcutáneo de cáncer de próstata humano PC-3 en ratones desnudos.

Régimen de dosificación y procedimientos experimentales:

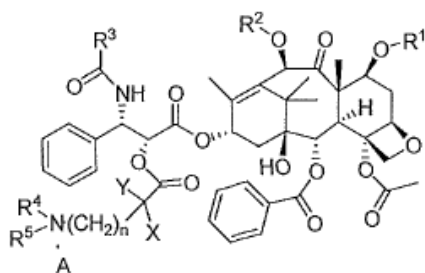
- 15 Las células PC-3 de cáncer de próstata humano se inocularon subcutáneamente a ratones desnudos. Después de que el volumen del tumor alcanzó $100-150 \text{ mm}^3$, los animales se dividieron aleatoriamente en grupos, y se administraron con los derivados de cabazitaxel solubles en agua de la siguiente fórmula y cabazitaxel, respectivamente, una vez en el mismo día (D0). La dosificación y el régimen de dosificación se muestran en la siguiente tabla 6. El volumen del tumor se midió 2-3 veces por semana, los animales se pesaron y los datos se registraron hasta el día 20 (D20) después del agrupamiento.

El volumen del tumor (V) se calculó de acuerdo con la ecuación: $V = 1/2 \times a \times b^2$, en donde a y b representan la longitud y el ancho, respectivamente.

- 25 $T/C(\%) = (T - T_0) / (C - C_0) \times 100$, en donde T y C representan el volumen del tumor al final del experimento; y T_0 y C_0 representan el volumen del tumor al comienzo del experimento.

Los datos de actividad antitumoral se muestran en la siguiente Tabla 6:

30



(Ia-1)

45

50

55

60

65

Tabla 6. La actividad inhibitoria de los derivados de cabazitaxel solubles en agua y cabazitaxel sobre xenoinjerto tumoral subcutáneo de cáncer de próstata humano PC-3 en ratones desnudos.

Comp..	Dosificación	Tiempo y ruta de administración	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	C*	A	Datos de actividad antitumoral				
													Volumen tumor (mm ³) (D0)	Volumen tumor (mm ³) (D20)	TC (%) D20	Porcentaje inhibitorio del tumor (%) D20	Cambio peso corporal (%) D0
Grupo control	-	D0 IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	111.3±3.8	868.4±58.7	-	-	-17
cabazitaxel	7mg/kg	D0 IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	111.7±1.8	79.9±24.8	-27	127	-13.8
C7	13mg/kg	D0 IV	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	R	MeSO ₃ H	111.5±2.2	31.5±11.8	-67	164	-14.2
C8	13mg/kg	D0 IV	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	S	MeSO ₃ H	111.9±2.0	32.1±12.1	-66	151	-14.4
C9	13mg/kg	D0 IV	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	R,S	MeSO ₃ H	111.4±2.3	32.5±11.6	-66	151	-14.4
C32	13 mg/kg	D0 IV	2	Me	Me	t-BuO	Et	Me	H	F	R	Ácido maleico	112.4±3.0	35.8±12.7	-56	128	-14.7
C33	13 mg/kg	D0 IV	2	Me	Me	t-BuO	Et	Et	H	F	R	MeSO ₃ H	112.0±2.4	38.6±13.4	-50	114	-15.1
C34	13 mg/kg	D0 IV	2	Me	Me	t-BuO	Me	t-Pro	H	F	R	HCl	111.7±3.2	42.8±11.9	-45	101	-15.4
C35	13 mg/kg	D0 IV	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	CF ₃	R	MeSO ₃ H	110.2±4.6	42.3±12.6	-46	105	-15.8
C36	13 mg/kg	D0 IV	2	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	CHF ₂	R	Ácido p-tolueno sulfónico	116.7±3.9	48.4±14.7	-37	85	-16.1
C37	13 mg/kg	D0 IV	3	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	R	HCl	112.9±4.4	55.3±13.8	-28	64	-16.6
C38	13 mg/kg	D0 IV	4	Me	Me	t-BuO	Me	Me	H	F	R	Ácido sulfónico	111.9±3.7	66.8±12.4	-20	46	-16.8

D0: el tiempo de administración para el primer tiempo
Δ: P_(0.05) = 0.000, comparado con el control, con el uso de la prueba t de Student.

El número de ratones al comienzo del experimento: $n = 10$ en el grupo de control, y $n = 6$ en el grupo administrado.

C* es la configuración del carbono quiral en la cadena lateral de un aminoácido.

5 Conclusión: los derivados del cabazitaxel solubles en agua tienen un efecto inhibitorio sobre el cáncer de próstata humano PC-3.

6.4. Prueba de la actividad inhibitoria de derivados de larotaxel y tesetaxel solubles en agua sobre xenoinjerto tumoral subcutáneo de cáncer de pulmón de células no pequeñas humano NCI-H446 en ratones desnudos

10 Propósito: evaluar y comparar la actividad inhibitoria de derivados de larotaxel y tesetaxel solubles en agua sobre xenoinjerto tumoral subcutáneo de cáncer de pulmón de células no pequeñas humano NCI-H446 en ratones desnudos.

15 Régimen de dosificación y procedimientos experimentales:

Las células no pequeñas de cáncer de pulmón NCI-H446 humanas se inocularon subcutáneamente en ratones desnudos. Después de que el volumen del tumor alcanzó $100-150 \text{ mm}^3$, los animales se dividieron aleatoriamente en grupos, y se administraron con los derivados de larotaxel y tesetaxel solubles en agua de las siguientes fórmulas, larotaxel y tesetaxel, respectivamente, una vez en el mismo día (D0). La dosificación y el régimen de dosificación se muestran en la siguiente tabla. El volumen del tumor se midió 2-3 veces por semana, los animales se pesaron y los datos se registraron hasta el día 20 (D20) después del agrupamiento.

25 El volumen del tumor (V) se calculó de acuerdo con la ecuación: $V = 1/2 \times a \times b^2$, en donde a y b representan la longitud y el ancho, respectivamente.

$T/C(\%) = (T - T_0) / (C - C_0) \times 100$, en donde T y C representan el volumen del tumor al final del experimento; y T_0 y C_0 representan el volumen del tumor al comienzo del experimento.

30 Los datos de actividad antitumoral se muestran en la siguiente Tabla 7:

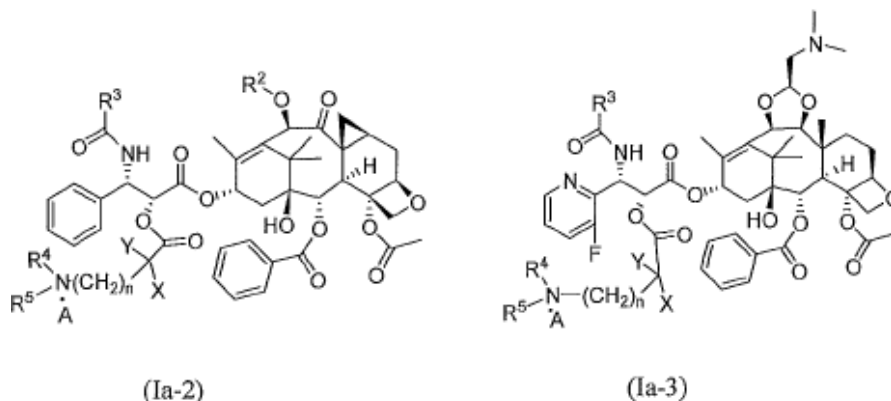


Tabla 7. La actividad inhibitoria de derivados de larotaxel y tesetaxel solubles en agua, larotaxel, y tesetaxel sobre xenoinjerto tumoral subcutáneo de cáncer de pulmón de células no pequeñas humano NCI-H446 en ratones desnudos.

Comp .núm.	Dosis ción	Tiempo y ruta de administra ción	Tipo de anillo origina l	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	C*	A	Datos de actividad antitumoral				
													Volumen tumor (mm ³) (D0)	Volumen tumor (D20)	T/C (%) D20	Porcentaje inhibitorio del tumor (%) D20	Cambio peso corporal D6
Grupo control	-	D0 IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	111.3±3.8	868.4±58.7	-	-	-15.5
larotaxel	7 mg/kg	D0 IV	1-2	-	Ac	t-BuO	-	-	-	-	-	-	110.9±2.4	33.3±12.4	-64	153	-8.4
tesetaxel	8 mg/kg	D0 IV	1-3	-	-	t-BuO	-	-	-	-	-	-	112.8±2.2	33.7±12.1	-58	146	-7.4
C39	mg/kg	D0 IV	1-2	2	Ac	t-BuO	Me	Me	H	F	R	HCl	111.5±2.2	34.9±13.3	-62	148	-8.5
C40	12 mg/kg	D0 IV	1-2	2	Ac	t-BuO	Et	Me	H	F	S	HCl	112.4±1.8	43.2±12.7	-51	122	-9.1
C41	12 mg/kg	D0 IV	1-2	2	Ac	t-BuO	Me	i-Pro	H	CF ₃	S	Ácido maleico	109.8±2.9	51.7±11.9	-34	67	-10.5
C42	12 mg/kg	D0 IV	1-2	3	Ac	t-BuO	Me	Me	H	F	s	Ácido fosfónico	109.8±2.9	51.7±9.8	-22	53	-13.8
C43	12mg/kg	D0 IV	1-3	2	-	t-BuO	Me	Me	H	F	R	HCl	111.5±2.2	31.8±11.1	-61	153	-8.2
C44	12 mg/kg	D0 IV	1-3	2	-	t-BuO	Et	Et	H	F	S	HCl	113.6±2.8	41.3±10.9	-49	123	-9.4
C45	12 mg/kg	D0 IV	1-3	2	-	t-BuO	Me	i-Pro	H	CF ₃	S	succínico	112.3±3.1	53.4±12.4	-34	85	-11.4
C46	12 mg/kg	D0 IV	1-3	3	-	t-BuO	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	F	F	S	Ácido sulfónico	111.7±2.8	61.2±14.2	-23	58	-14.4

DC: el tiempo de administración para el primer tiempo
A: P_{max} = 0.000, comparado con el control, con el uso de la prueba t de Student.

D0: el tiempo de administración para el primer tiempo

Δ: P_(0.05) = 0.000, comparado con el control, con el uso de la prueba t de Student.

El número de ratones al comienzo del experimento: $n = 10$ en el grupo de control, y $n = 6$ en el grupo administrado.

C* es la configuración del carbono quiral en la cadena lateral de un aminoácido.

- 5 Conclusión: los derivados de larotaxel y tesetaxel solubles en agua tienen un efecto inhibidor sobre el cáncer de pulmón de células no pequeñas humano NCI-H446.

10 De acuerdo con los resultados en la experimentación adicional, los inventores encontraron que los derivados de taxano de la presente invención tienen buena solubilidad en agua, y pueden disociarse en el plasma sanguíneo para liberar un fármaco de taxano original, y por lo tanto son adecuados como profármacos antitumorales.

15

20

25

30

35

40

45

50

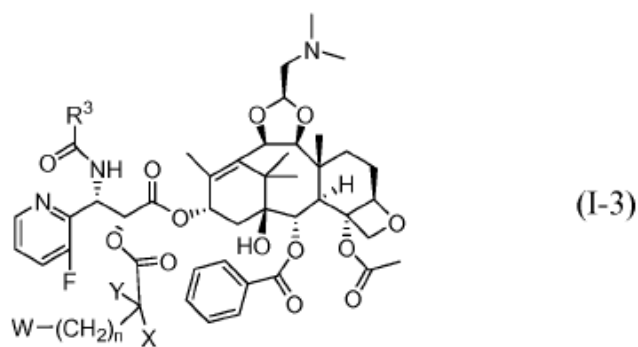
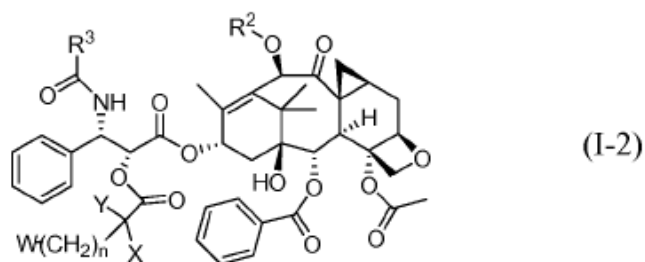
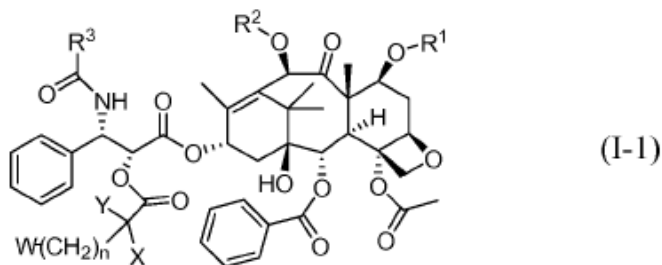
55

60

65

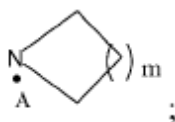
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de taxano soluble en agua de fórmula general (I-1), (I-2) o (I-3):



en donde,

R¹ es H o metilo;
 R² es H, metilo o acetilo;
 R³ es fenilo o OC(CH₃)₃;
 X es H, alquilo C₁₋₆ o F;
 Y es F o alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más F;
 n es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;
 W es NR⁴R⁵·A o



R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con fenilo, o cicloalquilo C₃₋₆;
 m es 0, 1, 2 o 3; y
 A es un ácido farmacéuticamente aceptable.

2. El derivado de taxano soluble en agua de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en la fórmula general (I-1), R¹ es H, R² es acetilo, y R³ es fenilo;
 R¹ es H, R² es H, y R³ es OC(CH₃)₃; o

R¹ es metilo, R² es metilo, y R³ es OC(CH₃)₃.

3. El derivado de taxano soluble en agua de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en la fórmula general (I-2), R² es acetilo y R³ es OC(CH₃)₃.
4. El derivado de taxano soluble en agua de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en la fórmula general (I-3), R³ es OC(CH₃)₃.
5. El derivado de taxano soluble en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el alquilo C₁₋₆ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo.
6. El derivado de taxano soluble en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el cicloalquilo C₃₋₆ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
7. El derivado de taxano soluble en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque X es H, metilo o F.
8. El derivado de taxano soluble en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque Y es F, CF₃ o CHF₂.
9. El derivado de taxano soluble en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isopropilo, butilo, isobutilo, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
10. El derivado de taxano soluble en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque:
X es H, metilo o F;
Y es F, CF₃ o CHF₂;
R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
11. El derivado de taxano soluble en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el ácido farmacéuticamente aceptable es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-tolueno sulfónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico o ácido málico.
12. El derivado de taxano soluble en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque cuando X y Y son diferentes, el átomo de carbono al que están unidos tanto X como Y está en una sola configuración R, en una sola configuración S, o en ambas configuraciones R y S.
13. El derivado de taxano soluble en agua de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:
clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]paclitaxel;
metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]paclitaxel;
clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutiril]paclitaxel;
citrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-difluorometilbutiril]paclitaxel;
clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]docetaxel;
metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]docetaxel;
metanosulfonato de 2'-O-[4-amino-2(R,S)-trifluorometilbutiril]docetaxel;
clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutiril]cabazitaxel;
clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]larotaxel;
clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]tesetaxel;
clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]paclitaxel;
clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]docetaxel;
clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutiril]docetaxel;
clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]cabazitaxel;
clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]cabazitaxel;
sal de bisulfato sódico de 2'-O-[4-amino-2(R)-difluorometilbutiril]cabazitaxel;
metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2-metil-2(R)-2-trifluorometilbutiril]cabazitaxel;
clorhidrato de 2'-O-4-N-metil-N-etilamino-2(R)-2-difluoroetilvaleril]docetaxel;
metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]docetaxel;
metanosulfonato de 2'-O-[4-(aziridin-1-il)amino-2,2-difluoroheptanoil]docetaxel;

- metanosulfonato de 2'-O-4-N-metil-N-ciclopentilamino-2-trifluorometil-2-fluorooctanoil]paclitaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]larotaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]tesetaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]paclitaxel;
 5 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutiril]paclitaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]docetaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutiril]docetaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]cabazitaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]cabazitaxel;
 10 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorobutiril]cabazitaxel;
 sulfato de 2'-O-[4-amino-2(R)-difluorometilbutiril]cabazitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2-metil-2(R)-2-trifluorometilbutiril]cabazitaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N-metil-N-etilamino-2(R)-2-difluoroetilvaleril]docetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]docetaxel;
 15 clorhidrato de 2'-O-[4-(aziridin-1-il)amino-2,2-difluoroheptanoil]docetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-4-N-metil-N-ciclopentilamino-2-trifluorometil-2-fluorooctanoil]paclitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]larotaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]tesetaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N-metil-N-etilamino-2(R)-fluorobutiril]paclitaxel;
 20 fumarato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2(S)-fluorobutiril]paclitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N-metil-N-isopropilamino-2(R,S)-fluorobutiril]paclitaxel;
p-tolueno sulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-2-trifluorometilbutiril]paclitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-2-difluorometilbutiril]paclitaxel;
 maleato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]paclitaxel;
 25 sulfato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-2-difluorometilhexanoil]paclitaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N-metil-N-etilamino-2(R)-fluorobutiril]docetaxel;
 maleato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2(S)-fluorobutiril]docetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N-metil-N-isopropilamino-2(R)-fluorobutiril]docetaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-2-trifluorometilbutiril]docetaxel;
 30 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-2-difluorometilbutiril]docetaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluorovaleril]docetaxel;
 sulfato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorohexanoil]docetaxel;
 maleato de 2'-O-[4-N-metil-N-etilamino-2(R)-fluorobutiril]cabazitaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2(R)-fluorobutiril]cabazitaxel;
 35 clorhidrato de 2'-O-[4-N-metil-N-isopropilamino-2(R)-fluorobutiril]cabazitaxel;
 metanosulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-2-trifluorometilbutiril]cabazitaxel;
p-tolueno sulfonato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-2-difluorometilbutiril]cabazitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorovaleril]cabazitaxel;
 sulfato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorohexanoil]cabazitaxel;
 40 clorhidrato de 2'-O-[4-N-metil-N-etilamino-2(R,S)-fluorobutiril]larotaxel;
 maleato de 2'-O-[4-N-metil-N-isopropilamino-2(R,S)-2-trifluorometilbutiril]larotaxel;
 fosfato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorovaleril]larotaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2(S)-fluorobutiril]tesetaxel;
 succinato de 2'-O-[4-N-metil-N-isopropilamino-2(R,S)-2-trifluorometilbutiril]tesetaxel;
 45 sulfato de 2'-O-[4-(pirrolidin-1-il)amino-2(R,S)-fluorovaleril]tesetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dietilamino-2(R)-fluorobutiril]paclitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[3-N,N-dimetilamino-2(R,S)-fluoropropionil]paclitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N-bencilamino-2(S)-fluorobutiril]docetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[3-N,N-dietil]amino-2(R,S)-trifluorometil propionil]docetaxel;
 50 clorhidrato de 2'-O-[4-(N-metil)amino-2(R)-trifluorometilbutiril]paclitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[3-(N-isopropil)amino-2(R,S)-difluorometilpropionil]cabazitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[5-(N,N-dimetil)amino-2(R)-fluorovaleril]paclitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-(N,N-dimetil)amino-2(S)-trifluorometilbutiril]cabazitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-(N-isopropil)amino-2(R,S)-trifluorometilbutiril]paclitaxel;
 55 clorhidrato de 2'-O-[5-N,N-dimetilamino-2(S)-trifluorometilvaleril]docetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N-bencilamino-2-metil-2(R,S)-fluorobutiril]paclitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(R)-difluorometilbutiril]docetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-3-ciclopentilamino-2-etil-2(R,S)-trifluorometilpropionil]docetaxel;
 clorhidrato de 2'-O-5-N-bencilamino-2-bencil-2(R)-difluorometilvaleril]cabazitaxel;
 60 clorhidrato de 2'-O-[4-(4-piperidin-1-il)-2(S)-trifluorometilbutiril]cabazitaxel;
 clorhidrato de 2'-O-[4-N,N-dimetilamino-2(S)-fluorobutiril]larotaxel;
 clorhidrato de 2'-O-4-N,N-dimetilamino-2(R)-fluorobutiril]tesetaxel.
14. El derivado de taxano soluble en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso
 65 como fármaco antitumoral.