



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 274 579**

(51) Int. Cl.:

**C07D 305/14** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **98942080 .7**

(86) Fecha de presentación : **17.08.1998**

(87) Número de publicación de la solicitud: **0956284**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **17.11.1999**

(54) Título: **Procedimiento de derivación selectiva de taxanos.**

(30) Prioridad: **18.08.1997 US 56000 P**  
**09.04.1998 US 81265 P**  
**20.04.1998 US 63477**

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

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.05.2007**

(72) Inventor/es: **Holton, Robert, A.;**  
**Zhang, Zhuming y**  
**Clark, Paul, A.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.05.2007**

(74) Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

**ES 2 274 579 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

Procedimiento de derivación selectiva de taxanos.

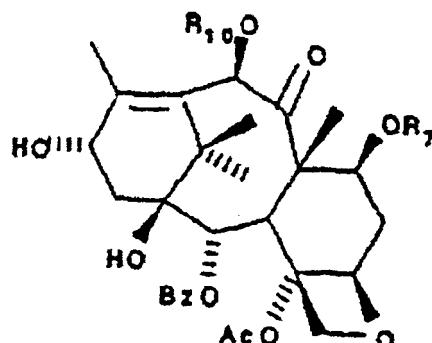
## 5 Antecedentes de la invención

La presente invención se dirige en general, a un procedimiento para la preparación de taxol y otros taxanos y, en particular, a este procedimiento en el que el grupo hidroxilo en C(7) o C(10) de un taxano es selectivamente derivado.

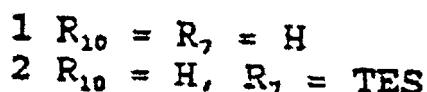
10 El 10-DAB (1), que es extraído de las agujas de *baccata L.*, el tejo inglés, se ha convertido en un material de partida clave en la producción de taxol y Taxotere, que son ambos potentes agentes anticancerígenos. La conversión de 10-DAB en taxol, Taxotere® y otros taxanos que tiene actividad antitumoral requieren la protección o derivación de los grupos hidroxilo en C(7) y C(10) seguida de esterificación del grupo hidroxilo de C(13) para unir una cadena lateral apropiada en esa posición.

15

20



25



30

35 Hasta ahora, las estrategias para la preparación de taxol y análogos de taxol estaban basadas en la observación de Senilh *et al.* (C.R. Acad. Sci. Paris, II, 1981, 293, 501) de que la reactividad relativa de los cuatro grupos hidroxilo de 10-DAB hacia anhídridoacético en piridina es C(7)-OH > C(10)-OH > C(13)-OH > C(1)-OH. Denis, *et. al.* informaron (J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 5917) que la sililación selectiva del grupo hidroxilo en C(7) de 10-DAB con cloruro de trietilsililo en piridina para proporcionar 7-trietilsililo-10-desacetil-bacatina (III)(2) con un rendimiento de 85%. Basándose en estos informes, en los procedimientos en los que se requiere una diferenciación de los grupos hidroxilo en C(7) y C(10) (por ejemplo, la preparación de taxol a partir de 10-DAB), el grupo hidroxilo en C(7) debe ser protegido (o derivado) antes de que sea protegido o derivado el grupo hidroxilo en C(10). Por ejemplo, el taxol puede ser preparado tratando 10-DAB con cloruro de trietilsililo para proteger el grupo hidroxilo C(7), acetilando el grupo hidroxilo en C(10), uniendo la cadena lateral por esterificación de grupo hidroxilo de C(13) y, finalmente, separando los grupos protectores.

40 Es conocido que los taxanos que tienen diversos sustituyentes unidos en los átomos de oxígeno en C(10) o C(7) muestran actividad anticancerígena. Para proporcionar una síntesis más eficaz de estos materiales, sería útil tener métodos que permitan una protección selectiva más eficaz y más elevada de la derivación de los grupos hidroxilo en C(10) y C(7).

## Sumario de la invención

45 Entre los objetos de la presente invención, por lo tanto, está la provisión de procedimientos altamente eficaces para la preparación de taxol y de otros taxanos a través de la derivación selectiva del grupo en C(7) o el grupo hidroxilo en C(10) de 10-DAB y otros taxanos, particularmente un procedimiento en el que el grupo hidroxilo en C(10) es protegido o derivado antes del grupo hidroxilo en C(7); y la provisión de taxanos derivados en C(7) o C(10).

50 Por lo tanto, brevemente, la presente invención se dirige a un grupo hidroxi en C(10) de un taxano, en que el procedimiento comprende tratar un taxano con un agente de acilación de anhídrido en una mezcla de reacción que contiene menos de un equivalente de una base para cada equivalente de taxano, para formar un taxano acilado en C(10) en que el taxano acilado en C(10) comprende un sustituyente de hidroxi en C(13), óxido metálico u óxido de amonio y el procedimiento comprende adicionalmente la etapa de esterificar el taxano acilado en C(10) tratando el taxano acilado en C(10) con un precursor de cadenas naturales seleccionado entre  $\beta$ -lactamas, oxazolininas, ácidos oxazolidina-carboxílicos, anhídridos de ácidos oxazolinino-carboxílicos y de isoserina.

# ES 2 274 579 T3

La presente invención se dirige adicionalmente a un procedimiento para la silitación del grupo hidroxi en C(10) de un taxano que tiene un grupo hidroxi C(10). El procedimiento comprende tratar el taxano con una silitamida o una bis-silitamida para formar un taxano silitado en C(10).

5 La presente invención se dirige adicionalmente a un procedimiento para convertir el grupo hidroxi en C(7) de 10-aciloxi-7-hidroxitaxano en un acetal o cetal. El procedimiento comprende tratar el 10-aciloxi-7-hidroxitaxano con un agente de cetalización en presencia de un catalizador ácido para formar un taxano cetelizado en C(10).

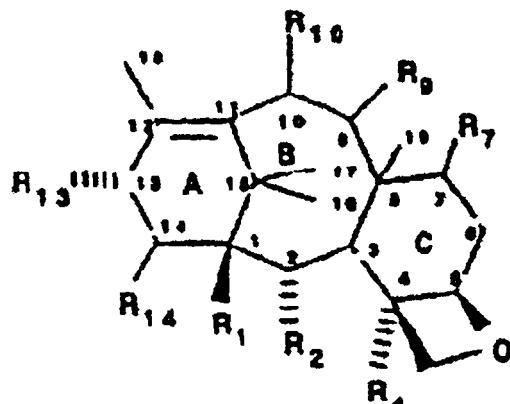
10 La presente invención se dirige adicionalmente a un taxano que tiene la estructura:

10

15

20

25



en la cual

30 M es un metal o comprende amonio;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxi, hidroxi protegido, o junto con R<sub>14</sub> o R<sub>2</sub> forma un carbonato;

35 R<sub>2</sub> es ceto, -OT<sub>2</sub>, aciloxi o junto con R<sub>1</sub> forma un carbonato;

R<sub>4</sub> es -OT<sub>4</sub> o aciloxi;

R<sub>7</sub> es -OSiR<sub>J</sub>R<sub>K</sub>R<sub>L</sub>;

40 R<sub>9</sub> es hidrógeno, ceto, -OT<sub>9</sub>, o aciloxi;

R<sub>10</sub> es hidrógeno, ceto, -OT<sub>10</sub>, o aciloxi;

45 R<sub>13</sub> es hidroxi o MO<sub>-</sub>;

R<sub>14</sub> es hidrógeno, -OT<sub>14</sub>, aciloxi, o junto con R<sub>1</sub> forma un carbonato;

50 R<sub>J</sub>, R<sub>K</sub>, R<sub>L</sub> son independientemente hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o heteroarilo, con la condición de que, sin embargo, si cada uno de R<sub>J</sub>, R<sub>K</sub>, y R<sub>L</sub> son alquilo, al menos uno de R<sub>J</sub>, R<sub>K</sub>, y R<sub>L</sub> comprende una cadena carbonada que tiene al menos cuatro átomos de carbono; y

T<sub>2</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>9</sub>, T<sub>10</sub> y T<sub>14</sub> son independientemente hidrógeno o un grupo protector de hidroxi.

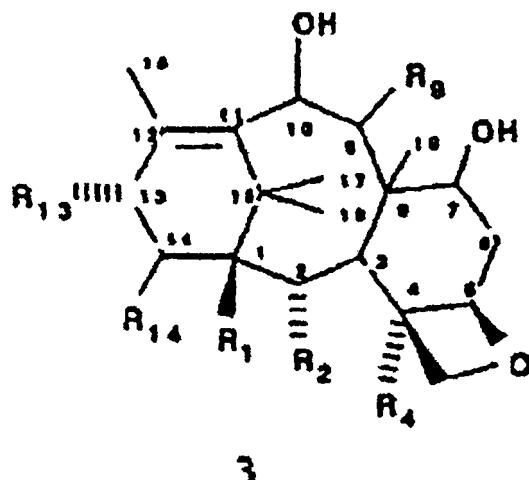
55 Otros objetos y características de esta invención serán en parte evidentes y en parte indicados con posterioridad.

55

## **Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

Entre otras cosas, la presente invención hace posible la derivación selectiva del grupo hidroxilo en C(10) de un taxano sin proteger primero el grupo hidroxilo en C(7). Dicho de otro modo, se ha descubierto que las reactividades 60 previamente descritas para los grupos hidroxilo en C(7) y C(10) pueden ser invertidas, es decir, la reactividad del grupo hidroxilo C(10) se hace mayor que la reactividad del grupo hidroxilo C(7) bajo ciertas condiciones.

Aunque la presente invención puede ser usada para derivar selectivamente un taxano que tiene un grupo hidroxi en C(7) o C(10), ofrece ventajas particulares en la derivación selectiva de taxanos que tienen grupos hidroxi en C(7) y 65 C(10), es decir, 7,10-dihidroxitaxanos. En general, los 7,10-dihidroxitaxanos que pueden ser selectivamente derivados de acuerdo con la presente invención corresponden a la siguiente estructura:



20 en la cual

R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxi, hidroxi protegido, o junto con R<sub>14</sub> o R<sub>2</sub> forma un carbonato;

25 R<sub>2</sub> es ceto, -OT<sub>2</sub>, aciloxi o junto con R<sub>1</sub> forma un carbonato;

R<sub>4</sub> es -OT<sub>4</sub> o aciloxi;

R<sub>9</sub> es hidrógeno, ceto, -OT<sub>9</sub>, o aciloxi;

30 R<sub>13</sub> es hidroxi o MO-;

R<sub>14</sub> es hidrógeno, -OT<sub>14</sub>, aciloxi, o junto con R<sub>1</sub> forma un carbonato;

35 T<sub>2</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>9</sub>, y T<sub>14</sub> son independientemente hidrógeno o un grupo protector de hidroxi.

X<sub>1</sub> es -OX<sub>6</sub>, -SX<sub>7</sub>, o -NX<sub>8</sub>X<sub>9</sub>;

X<sub>2</sub> es hidrógeno, hidrocílico, hidrocílico sustituido o heteroarilo;

40 X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> son independientemente hidrógeno, hidrocílico, hidrocílico sustituido o heteroarilo;

X<sub>5</sub> es -X<sub>10</sub>, -OX<sub>10</sub>, -SX<sub>10</sub>, NX<sub>8</sub>X<sub>10</sub>, o -SO<sub>2</sub>X<sub>11</sub>;

45 X<sub>6</sub> es hidrocílico, hidrocílico sustituido, heteroarilo un grupo protector de hidroxi o un grupo funcional que aumenta la solubilidad en agua del derivado de taxano;

X<sub>7</sub> es hidrocílico, hidrocílico sustituido, heteroarilo o un grupo protector de sulfhidrilo;

50 X<sub>8</sub> es hidrógeno, hidrocílico o hidrocílico sustituido;

X<sub>9</sub> es un grupo protector de amino;

X<sub>10</sub> es hidrocílico, hidrocílico sustituido o heteroarilo;

55 X<sub>11</sub> es hidrocílico, hidrocílico sustituido, heteroarilo y un -OX<sub>10</sub> o -NX<sub>8</sub>X<sub>14</sub>; y

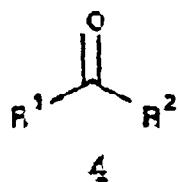
X<sub>14</sub> es hidrógeno, hidrocílico, hidrocílico sustituido o heteroarilo.

60 *Derivación selectiva en C(10)*

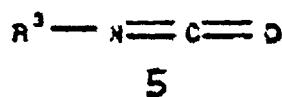
De acuerdo con el procedimiento de invención, se ha descubierto que el grupo hidroxilo en C(10) de un taxano puede ser selectivamente acilado en ausencia de una base preferentemente en ausencia de una base de amina. Preferentemente, por lo tanto, las bases de aminas como piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina y 2,6-lutidina, si están presentes, están presentes en la mezcla de reacción en una concentración relativamente baja. Dicho de otra forma, si está presente una base en la mezcla de reacción, la relación en moles de la base de amina al taxano es preferentemente menor, que 1:1, más preferentemente menor que 10:1 y lo más preferentemente que 100:1.

Los agentes de acilación que pueden ser usados para la acilación selectiva del grupo hidroxilo en C(10) de un taxano incluyen anhídridos, dicarbonatos, tiocarbonatos e isocianatos. En general, los anhídridos, dicarbonatos y tiocarbonatos corresponden a la estructura 4 y los isocianatos corresponden a la estructura 5:

5



10



en la que R<sup>1</sup> es -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, o R<sup>a</sup>; R<sup>2</sup> es -OC(O)R<sup>b</sup>, -OC(O)OR<sup>b</sup>, -OC(O)SR<sup>b</sup> -OPOR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, o -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>; R<sup>3</sup> es hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o heteroarilo; y R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> son independientemente hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o heteroarilo. Por ejemplo, los agentes de acilación de anhídridos de ácidos carboxílicos adecuados incluyen anhídrido acético, anhídrido cloroacético, anhídrido propiónico, anhídrido benzoico, y otros anhídridos de ácidos carboxílicos que contienen restos hidrocarbilo o heteroarilo sustituidos o sin sustituir; los reactivos de acilación de dicarbonatos adecuados incluyen dicarbonato de dibencilo, dicarbonato de dianilo, dicarbonato de dipropilo y otros dicarbonatos que contienen restos hidrocarbilo o heteroarilo sustituidos o sin sustituir, y los agentes de acilación de isocianatos adecuados incluyen isocianato de fenilo y otros isocianatos que contienen restos hidrocarbilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir. Además, aunque los anhídridos, dicarbonatos y tiocarbonatos usados como agentes de acilación pueden ser mezclados, generalmente es preferido que sean simétricos, es decir, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan de forma que la molécula sea simétrica (por ejemplo, si R<sup>1</sup> es R<sup>a</sup>, R<sup>2</sup> es -OC(O)R<sup>b</sup> en que R<sup>a</sup> es igual que R<sup>b</sup>).

25

Aunque la acilación de grupo hidroxi en C(10) del taxano procederá una velocidad adecuada para muchos agentes de acilación, se ha descubierto que la velocidad de reacción puede ser aumentada incluyendo un ácido de Lewis en la mezcla de reacción. La concentración del ácido de Lewis parece que no es estrechamente crítica; la evidencia experimental obtenida hasta la fecha sugiere que puede estar presente en una cantidad estequiométrica o catalítica. En general, los ácidos de Lewis que pueden ser usados incluyen triflatos y haluros de elementos de los grupos IB, IIB, IIIB, IVB, VB, VIB, VIIB, VIII, IIIA, IVA, lantánidos y actínidos de la Tabla Periódica (Formato de la American Chemical Society). Los ácidos de Lewis preferidos incluyen cloruro de zinc, cloruro estánnico, tricloruro de cerio, cloruro cuproso, tricloruro de lantano, tricloruro de dispresio y tricloruro de iterbio. El cloruro de zinc o el tricloruro de cerio es especialmente preferido cuando el agente de acilación es un anhídrido o dicarbonato. El cloruro cuproso es particularmente preferido cuando el agente de acilación es un disocioanato.

35

El disolvente para la acilación selectiva es preferentemente un disolvente etéreo como tetrahidrofurano. Sin embargo alternativamente pueden ser usados otros disolventes como éter o dimetoxietano.

40

La temperatura a la que se lleva acabo la acilación selectiva en C(10) no es estrechamente crítica. Sin embargo, en general se lleva a cabo preferentemente a temperatura ambiente o superior con el fin de que la reacción proceda a una velocidad suficientemente elevada.

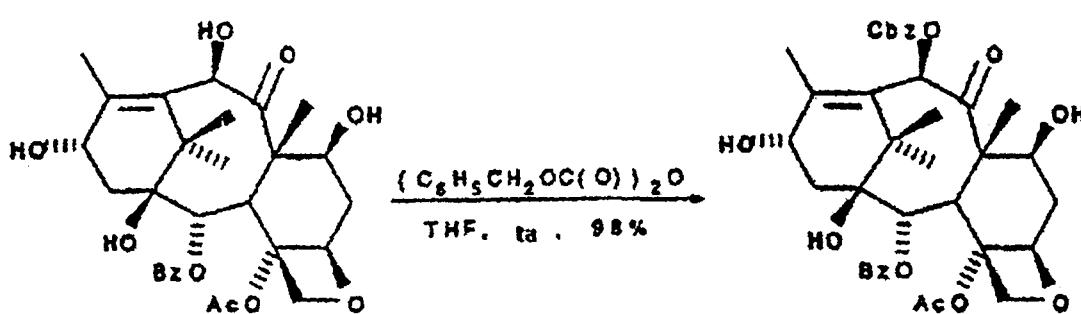
50

45

Para fines de ilustración, se ilustran reacciones de acilación que incluyen dicarbonato de dibencilo, dicarbonato de dialilo, anhídrido acético, anhídrido cloroacético e isocianato de fenilo en los Esquemas de Reacciones 1 a 5 siguientes. En esta serie de esquemas de reacciones el taxano que es selectivamente acilado en la posición C(10) es 10-deacetilbacatina III. Sin embargo, debe entenderse que estos esquemas de reacción son meramente ilustrativos y que otros taxanos que tienen un grupo hidroxi en C(10), en general, y otros 7,10-dihidroxitaxanos, en particular, pueden ser selectivamente acilados con estos y otros agentes de acilación, de acuerdo con la presente invención.

Esquema 1

55

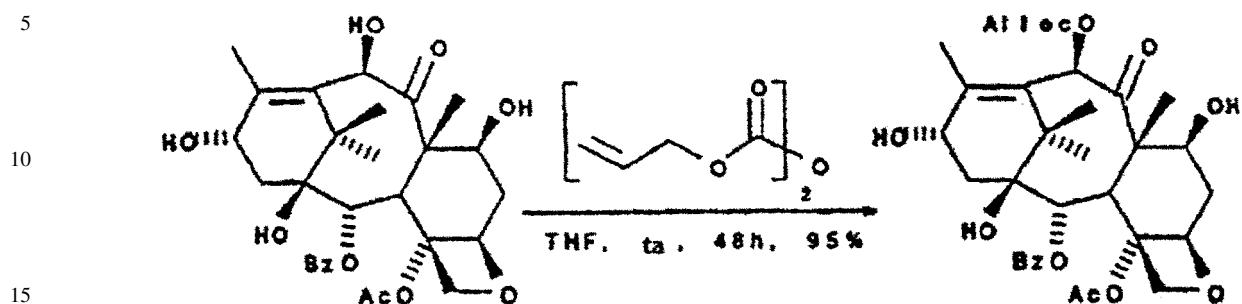


60

65

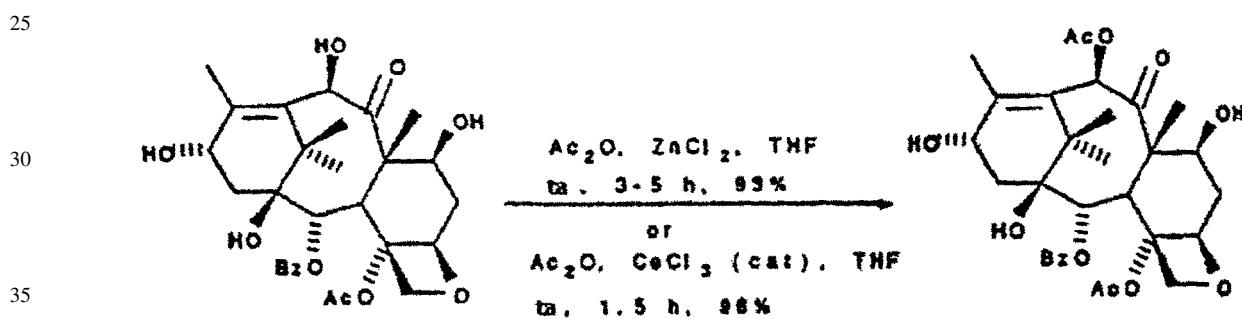
ES 2 274 579 T3

Esquema 2



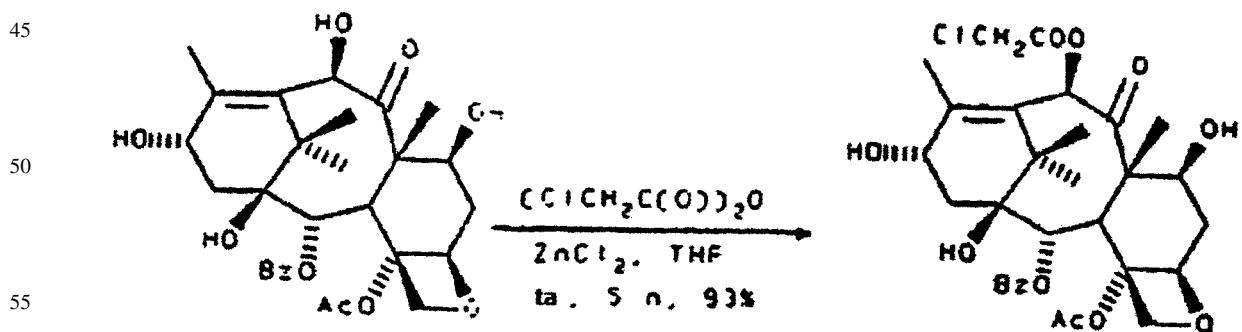
20

Esquema 3



40

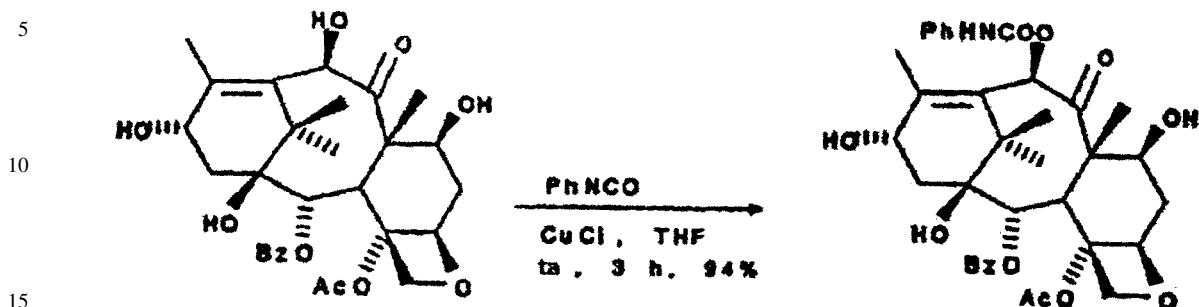
Esquema 4



60

65

Esquema 5



Después que el grupo hidroxilo C(10) de un 7,10-dihidroxitaxano ha sido derivado como se describe en la presente memoria descriptiva el grupo hidroxilo en C(7) puede ser fácilmente protegido o derivado de algún otro modo selectivamente en presencia de grupos hidroxilo en C(1) y C(13) (y un grupo hidroxi C(14), si está presente).

#### *Derivación selectiva en C(7)*

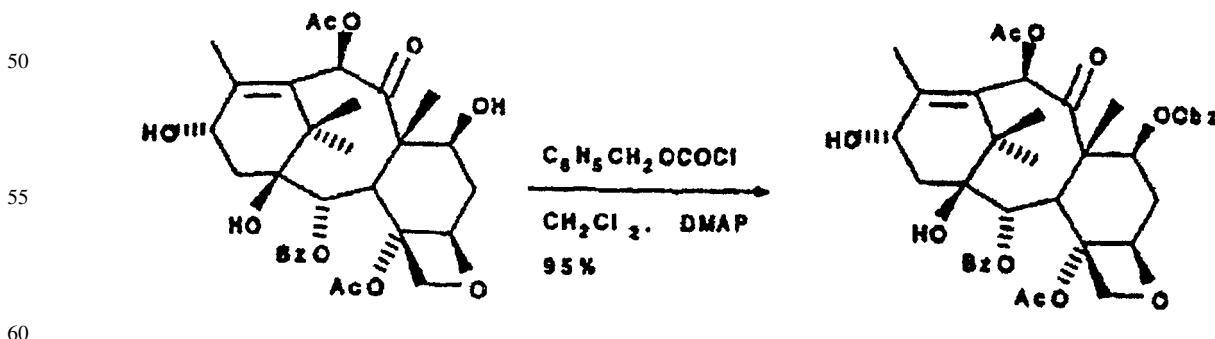
La acilación selectiva del grupo hidroxilo en C(7) de un taxano acilado o silitado en C(10) puede ser conseguida usando cualquiera de una diversidad de agentes comunes de acilación que incluyen, pero sin limitación, derivados de ácidos carboxílicos sustituidos y sin sustituir, por ejemplo, haluros de ácidos carboxílicos, anhídridos, dicarbonatos, isocianatos y haloformiato, el grupo hidroxilo en C(7) de bacatina III, 10-acil-10-desacetilbacatina III o 10-trihidrocibilsil-10-desacetil-bacatina III puede ser selectivamente acilada con dicarbonato de dibencilo, dicarbonato de dialilo, cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo, cloroformiato de bencilo u otro agente común de acilación.

En general, la acilación del grupo hidroxi en C(7) de un taxano acilado o silitado en C(10) es más eficaz y más selectiva que las acilaciones en C(7) de un 7,10-dihidroxi-taxano como 10-BAB, es decir, una vez que el grupo hidroxilo en C(10) ha sido acilado o silitado, hay una diferencia significativa en la reactividad de los grupos hidroxilos restantes en C(7), C(13) y C(1) (y un grupo hidroxilo en C(14), si está presente). Estas reacciones de acilación se pueden llevar a cabo opcionalmente en presencia o ausencia de una base.

Ejemplos de una acilación selectiva en C(7) de un taxano que tiene un grupo hidroxi C(10) acilado o silitado se muestran en los Esquemas de Reacciones 8 y 9. En estos esquemas de reacciones el taxano que es selectivamente acilado en la posición C(7) es bacatina III o 10-trietilsil-10-desacetilbacatina III. Sin embargo, debe entenderse que estos esquemas de reacciones son meramente ilustrativos y que los taxanos que tienen otros restos acilo o sililo en C(10), así como otros sustituyentes en otras posiciones del anillo de taxano, pueden ser selectivamente acilados en C(7) con estos y otros agentes de acilación de acuerdo con la presente invención.

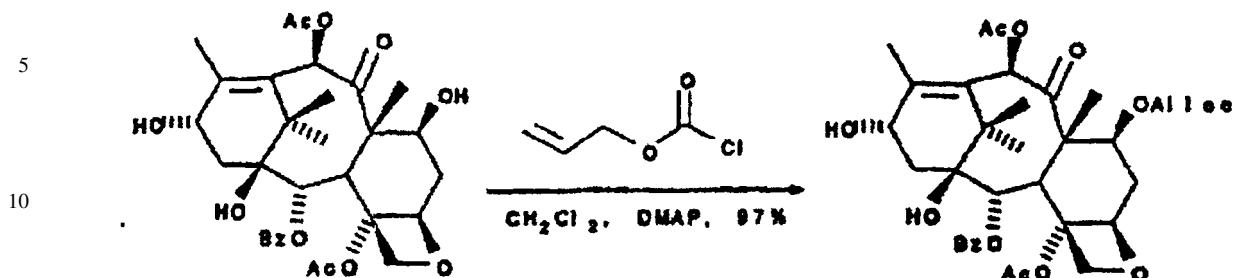
45

Esquema 8



65

Esquema 9

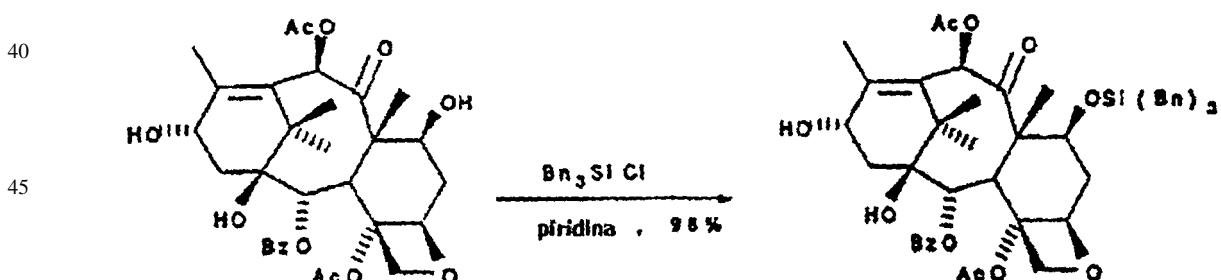


Alternativamente, el grupo hidroxilo en C(7) de un derivado de taxano acilado en C(10) puede ser selectivamente protegido usando cualquiera de una diversidad de grupos protectores de hidroxi, como grupos acetal, cetal, sililo y grupos protectores de acilo suprimibles. Por ejemplo, el grupo hidroxilo en C(7) puede ser silylado usando cualquiera de una diversidad de agentes comunes de silylación que incluyen, pero sin limitación, haluros de tri(hidrocarbil)sililo y triflatos de tri(hidrocarbil)sililo. Los restos hidrocárbilo estos compuestos pueden estar sustituidos o sustituir y son preferentemente alquilo o arilo sustituidos o sustituir. Por ejemplo, el grupo hidroxilo en C(7) de bacatina III puede ser selectivamente silylado usando agentes de silylación como cloruro de tribencilsililo, cloruro de trimetilsililo, cloruro de trimetilsililo, cloruro de trietilsililo, cloruro de dimetil-isopropilsililo, cloruro de dimetil-fenilsililo y similares.

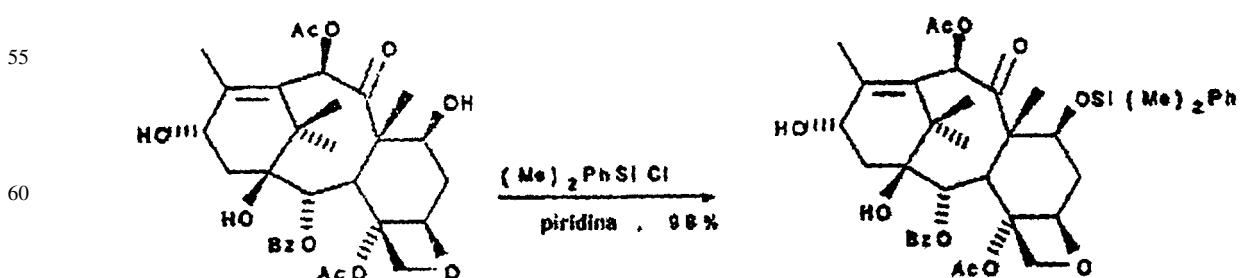
En general, las silylaciones del grupo hidroxi en C(7) de taxanos acilados en C(10) son más eficaces y más selectivas que las silylaciones de un 7,10-dihidroxi-taxano como 10-DAB, es decir, una vez que el grupo hidroxilo en C(10) ha sido acilado, hay una diferencia significativa en la reactividad de los restantes grupos hidroxilo en C(7), C(13) y C(1) (y el grupo hidroxilo en C(14), si está presente). La reacción de silylación en C(7) se puede llevar cabo bajo una amplia gama de condiciones, que incluyen la presencia o ausencia de una base de amina.

Ejemplos de silylación selectiva en C(7) de taxanos acilados en C(10) son mostrados en los Esquemas de Reacciones 12 a 15. En estos esquemas de reacciones, el taxano que es selectivamente silylado en la posición C(7) es bacatina III u otro derivado de C(10)-aciloxi de 10-desacetilbacatina III. Sin embargo, debe entender que estos esquemas de reacciones son meramente ilustrativos y que otros taxanos pueden ser selectivamente silylados con estos y otros agentes de silylación de acuerdo con la presente invención.

Esquema 12

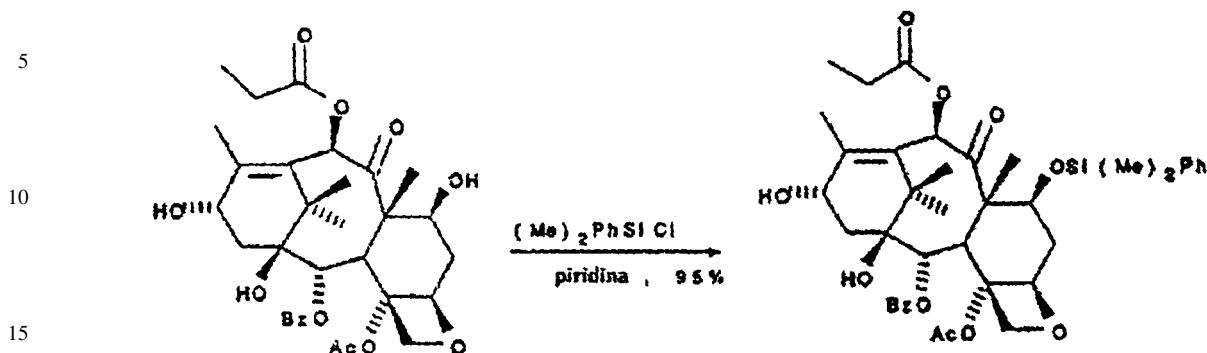


Esquema 13

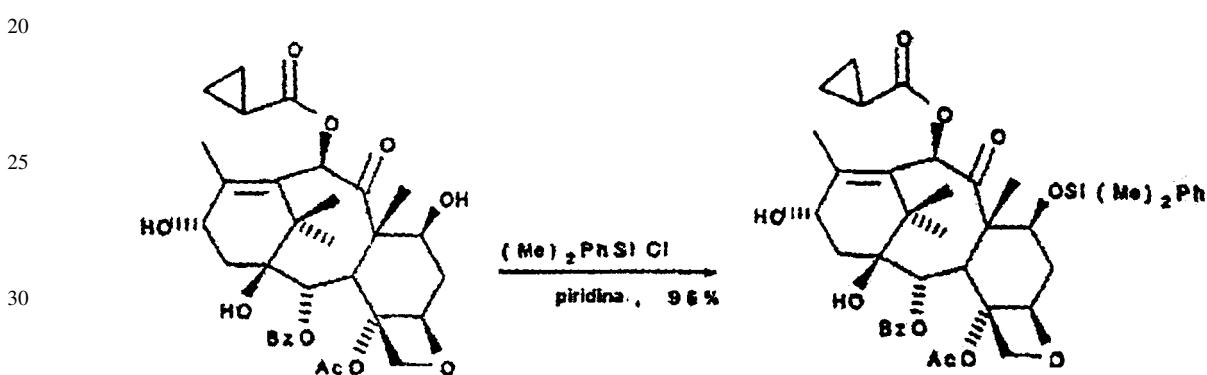


ES 2 274 579 T3

Esquema 14



Esquema 15

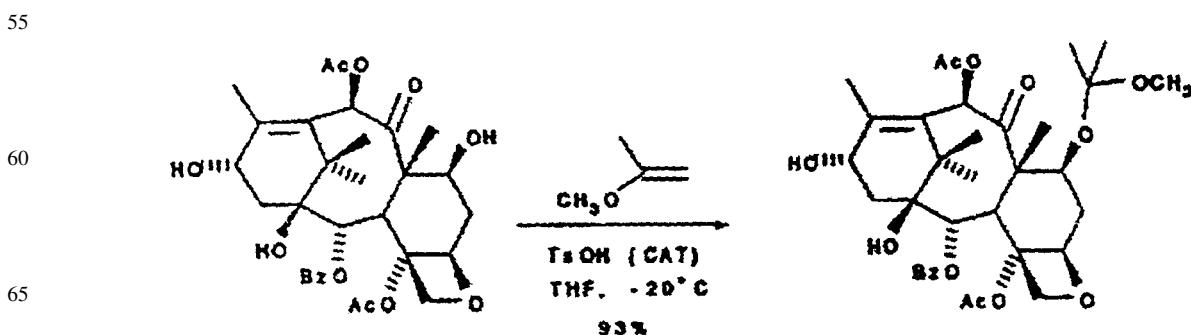


Alternativamente, el grupo hidroxilo en C(7) de los taxanos acilados en C(10) puede ser selectivamente protegido usando cualquiera de una diversidad de reactivos comunes que incluyen, pero sin limitación, acetales simples, cetales y vinil-éteres, en presencia de un catalizador ácido. Estos reactivos (ya sea acetal, cetal vinil-éter o cualquier otro) son denominados en la presente memoria descriptiva "agentes cetalizantes" y son descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. W. Greene, John Wiley and Sons, 1981. El catalizador ácido puede ser un ácido orgánico o inorgánico, como ácido tuluenosulfónico o ácido alcanforsulfónico, en una cantidad al menos catalítica. Por ejemplo, el grupo hidroxilo en C(7) de bacatina III puede ser selectivamente cetalizado usando 2-metoxi-propeno. Otros reactivos adecuados para la preparación de acetals y cetales incluyen metil-vinil-éter, etil-vinil-éter, tetrahidropirano y similares.

La cetalización selectiva del sustituyente en C(7) de un taxano acilado C(7) de un taxano acilado en C(10) es más eficaz y más selectiva de lo que los es con 10-DAB, es decir, una vez que el grupo hidroxilo en C(10) ha sido acilado, hay una gran diferencia en la reactividad en los grupos hidroxilo restantes en C(7), C(13) y C(1) (y un grupo hidroxilo en C(14), si está presente).

Un ejemplo de formación selectiva de un cetal en C(7) para bacatina III es ilustrado en el Esquema de Reacciones 16. Sin embargo, debe entender que este esquema de reacciones es meramente ilustrativo y que otros taxanos pueden ser selectivamente cetalizados con estos y otros agentes cetalizantes de acuerdo con la presente invención.

Esquema 16



# ES 2 274 579 T3

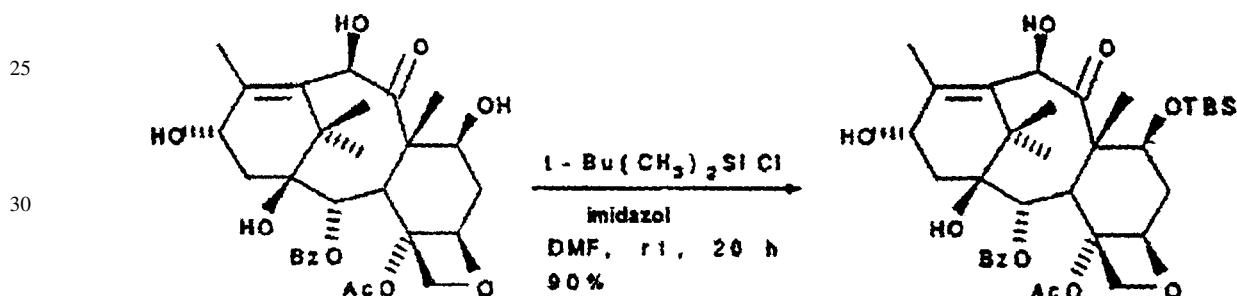
Bajo condiciones apropiadas, el grupo hidroxilo en C(7) de un taxano que comprende adicionalmente un grupo hidroxilo en C(10) puede ser selectivamente sililado. Ventajosamente estas sililaciones, no están limitadas a los grupos sililo que portan sustituyentes de alquilo que tienen tres átomos de carbono o menos.

- 5 En general, el grupo hidroxilo en C(7) de un taxano puede ser selectivamente sililado con un agente sililante de que incluye el resto  $-S_iR_jR_kR_l$  en el que  $R_j$ ,  $R_k$  y  $R_l$  son hidrocarbilo o heteroarilo independientemente sustituidos o sin sustituir, con la condición de que cualquiera de los sustituyentes es distinto de hidroxilo. En una realización de la presente invención, si cada uno de  $R_j$ ,  $R_k$  y  $R_l$  es alquilo, entonces al menos uno de  $R_j$ ,  $R_k$  y  $R_l$  comprende una cadena principal carbonada (es decir, cadena o anillo(s) de átomos de carbono) que tiene al menos cuatro átomos de carbono. Los agentes sililantes adecuados incluyen haluros de sililo y triflatos de sililo, por ejemplo, haluros de sililo y tri(hidrocarbilo)sililo y triflatos de tri(hidrocarbilo) sililo. Los sustituyentes de hidrocarbilo de estos agentes sililantes pueden estar sustituidos o sin sustituir y son preferentemente alquilo o arilo sustituido o sin sustituir.
- 10

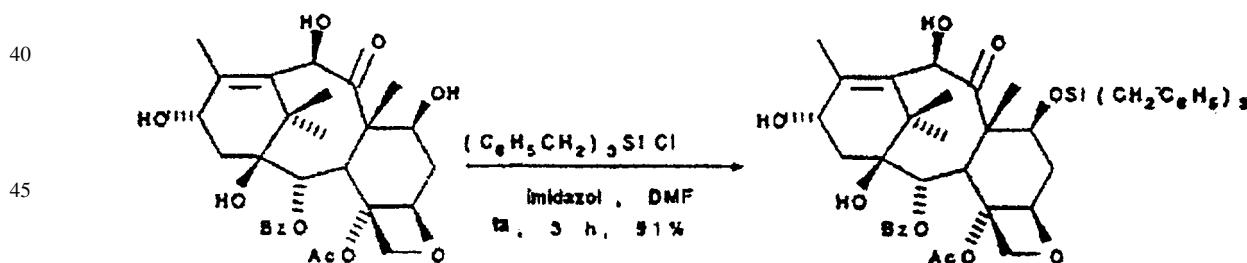
La sililación selectiva de grupo hidroxilo de C(7) se puede llevar acabo en un disolvente, como dimetilformamida ("DMF") o piridina en presencia de una base de amina, como imidazol o piridina. Los Esquemas de Reacciones 17-20 ilustran la sililación del grupo hidroxilo y el C(7) de 10-DAB con un rendimiento elevado, tratando 10-DAB con cloruro de t-butildimetsilsililo, cloruro de tribencilsililo, cloruro de dimetil-isopropilsililo y cloruro de dimetilfenilsililo respectivamente. La sililación bajo estas condiciones fue sorprendente teniendo en cuenta el informe de Denis, *et. al.* (J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 5917) de que la formación selectiva de 7-TBS-10-DAB no era posible.

20

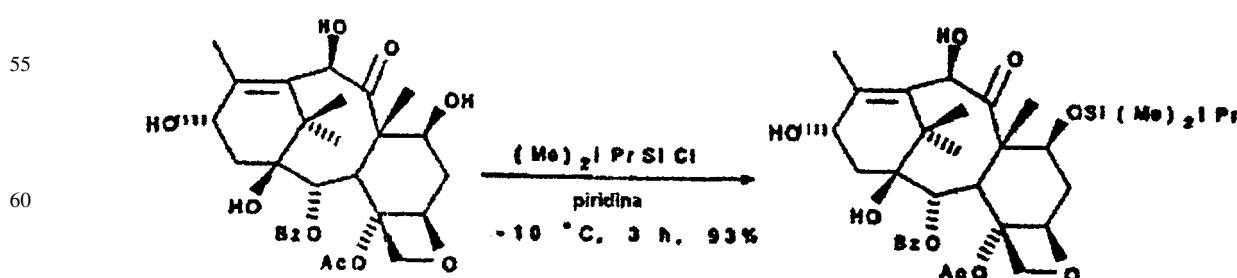
Esquema 17



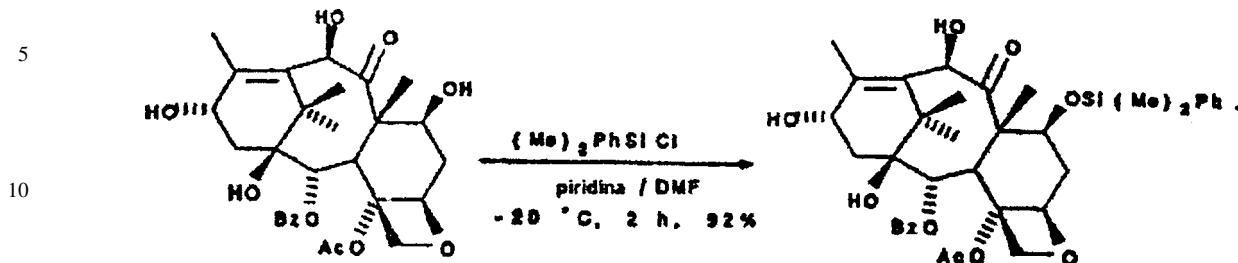
Esquema 18



Esquema 19



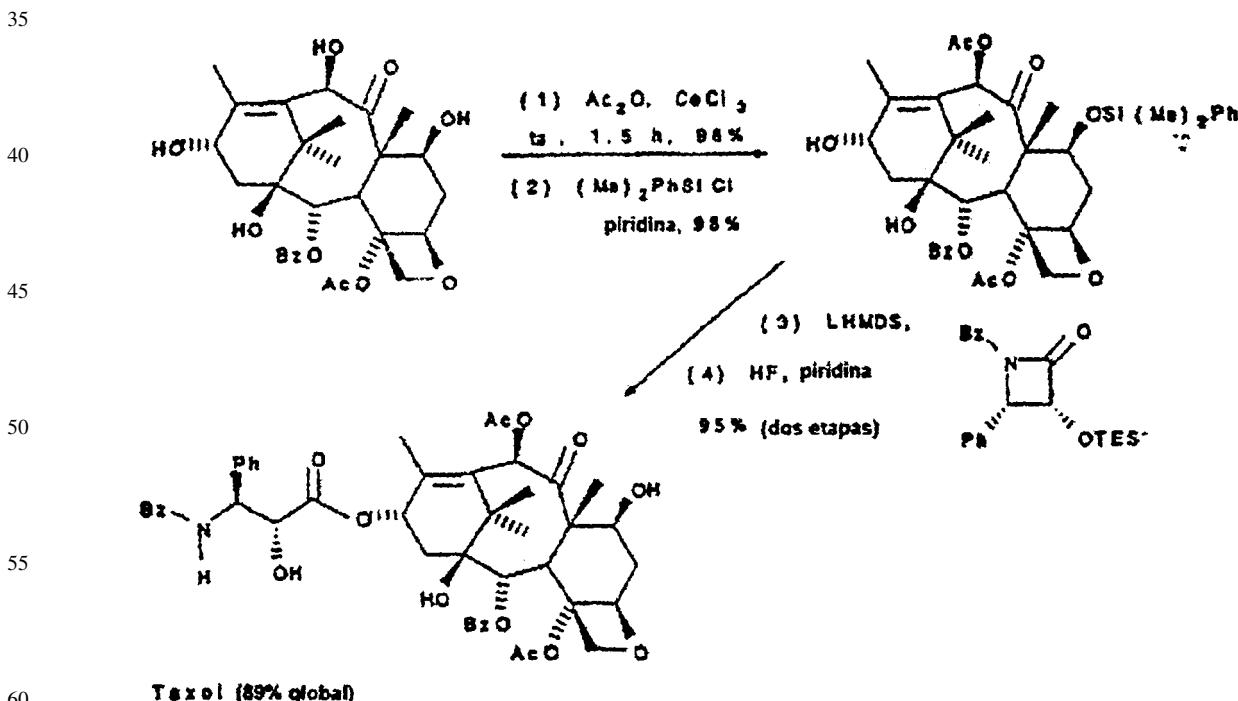
Esquema 20



Los métodos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser usados en relación con un gran número de taxanos diferentes obtenidos a partir de fuentes naturales o sintéticas, para preparar una amplia diversidad de intermedios de taxanos que pueden ser seguidamente derivados de forma adicional. Por ejemplo, los métodos de presente invención pueden ser eficazmente usados para proteger el grupo funcional hidroxi C(7) y/o C(10) antes de la reacción de acoplamiento entre un precursor de cadena lateral en C(13) y un taxano para introducir una cadena lateral de  $\beta$ -amido-éster en C(13), y también antes de las reacciones para preparar taxanos que tienen sustituyentes alternativos en diversas posiciones del núcleo del taxano.

La unión de un precursor de cadena lateral en C(13) a un taxano se puede llevar a cabo mediante diversas técnicas conocidas. Por ejemplo, un precursor de cadena lateral como una  $\beta$ -lactama apropiadamente sustituida, oxazolina, ácido oxazolidinó-carboxílico, anhídrido de ácido oxazolidinó-carboxílico o un derivado de isoserina se puede a ser reaccionar con un taxano tricíclico o heterocíclico que tiene un grupo hidroxi en C(13), un óxido metálico o un sustituyente de óxido de amonio para formar compuestos que tienen un sustituyente de  $\beta$ -amido-éster en C(13) como se describe, por ejemplo, en Taxol: Science and Applications, M. Suffness, editor, CRC Press (Boca Rotan, FL) 1995, capítulo V, páginas 97-121. Por ejemplo, la síntesis de taxol a partir de 10-DAB es ilustrada en el esquema de reacción 23. Debe apreciarse que aunque la  $\beta$ -lactama y el 10-DAB son usados en este esquema de reacciones, estos podrían ser sustituidos con otros precursores de cadenas laterales y otros taxanos sin apartarse de la presente invención.

Esquema 23



El procedimiento ilustrado en el esquema de reacciones 23 es significativamente más eficaz que cualquier otro procedimiento actualmente conocido, debido a los elevados rendimientos y selectividad de la acetilación catalizada por tricloruro de cerio del grupo hidroxilo en C(10) de 10-DAB y la posterior silylación del grupo hidroxilo de C(7). La síntesis tiene lugar en cuatro etapas con un rendimiento global de 89%.

Los derivados de taxanos protegidos o los intermedios o materiales de partida usados en la preparación de estos derivados de taxanos protegidos pueden ser adicionalmente modificados para proporcionar sustituyentes alternativos en diversas posiciones del taxano.

5 Los taxanos que tienen sustituyentes en C(2) y/o C(4) distintos del bezolioxi y acetoxi, respectivamente, pueden ser preparados a partir de bacatina III, 10-DAB y otros taxanos, como se describe más en detalle en la solicitud de patente PCT WO 94/01223. En general, los sustituyentes aciloxi en C(2) y C(4) son tratados con hidruro de líquido-aluminio y otro agente reductor adecuado para formar grupos hidroxi en C(2) y C(4) que se pueden a ser reaccionar seguidamente, por ejemplo, con haluros de ácidos carboxílicos (opcionalmente después de la protección del grupo hidroxi en C(2) junto con el grupo hidroxi en C(1) con un grupo protector de 1,2-carbonato) para obtener los derivados deseados en C(2) y C(4).

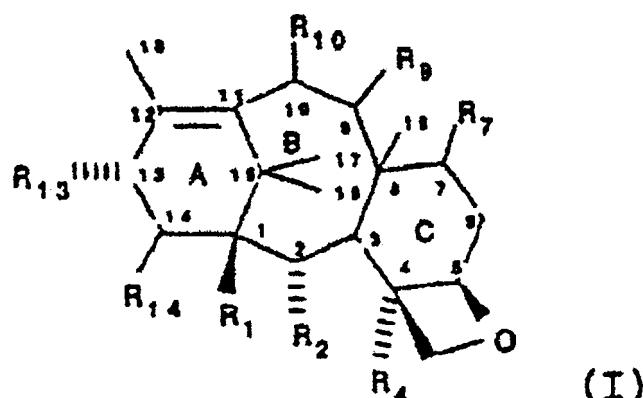
10 Los taxanos que tienen sustituyentes en C(7) distintos de hidroxi y aciloxi como se describen en la presente memoria descriptiva pueden ser preparados a partir de bacatina III, 10-DAB y otros taxanos, como se describe mas en detalle en la solicitud de patentes PCT WO 94/17050. Por ejemplo, un C(7)-xantato puede ser sometido a reducción con hidruro de estaño para producir el correspondiente C(7)-dihidro-taxano. Alternativamente, pueden ser preparados taxanos C(7)-fluoro-sustituidos mediante tratamiento de bacatina III protegida con C(3)-triethylsilo con 2-cloro-1,1,2-trifluorotriethylamina a temperatura ambiente en solución de THF. Otros derivados de bacatina con un grupo hidroxilo libre C(7) se comportan análogamente. Alternativamente, puede ser preparada 7-cloro-bacatina III mediante tratamiento de bacatina III con cloruro de metanosulfonilo y triethylamina en solución de cloruro de metileno que contiene un exceso de hidrocloruro de triethylamina.

15 Los taxanos que tienen sustituyentes en C(9) distintos de ceto pueden ser preparados a partir de bacatina III, 10-DAB y otros taxanos como se describe más en detalle en la solicitud de patente PCT WO 94/20088. En general, el 20 sustituyente ceto en C(9) del taxano es selectivamente reducido para producir el correspondiente  $\beta$ -hidroxi-derivado en C(9) con un borohidruro, preferentemente borohidruro de tetrabutilamonio ( $Bu_4N^+BH_4^-$ ) o triacetoxi-borohidruro. El  $\beta$ -hidroxi-derivado en C(9) puede ser seguidamente protegido en C(7) con un grupo protector de hidroxi y el grupo hidroxi en C(9) puede ser acilado siguiendo los métodos descritos en la presente memoria descriptiva para la acilación del grupo hidroxi en C(7). Alternativamente, la reacción del derivado 9 $\beta$ -hidroxi protegido en 7 con KH provoca que el grupo acetato (u otro grupo aciloxi) se desplace desde C(10) hasta C(9) y que el grupo hidroxi se desplace desde C(9) hasta C(10), produciendo así un derivado de 10-desacetilo, que puede ser seguidamente acilado como se describe en otro lugar en la presente memoria descriptiva.

25 Los taxanos que tienen sustituyentes en C(10) distintos de hidroxi, acilo o hidroxi protegido como se describe en la presente memoria descriptiva, pueden ser preparados como se describe en detalle en la solicitud de patente PCT WO 94/15599 y otras referencias de la bibliografía. Por ejemplo, los taxanos que tienen un sustituyente ceto en C(10) 30 pueden ser preparados mediante la oxidación de 10-desacetil-taxanos. los taxanos que están dihidro-sustituidos en C(10) pueden ser preparados haciendo reaccionar un taxano sustituido con hidroxi o aciloxi en C(10) con diyoduro de samario.

35 Pueden ser preparados también taxanos que tienen un sustituyente en C(14) distinto de hidrógeno. El material de partida para estos compuestos puede ser, por ejemplo, un taxano hidrocilado (14-hidroxi-10-desacetil-bacatina III) que ha sido descubierto en un extracto de agujas de tejo (C&EN, pag. 36-37, abril 12, 1993). Los derivados de este taxano hidroxilado que tienen los diversos grupos funcionales en C(2), C(4), C(7), C(9), C(10), C(3') y C(5') anteriormente 40 descritos pueden ser preparados también usando este taxano hidroxilado, además, el grupo hidroxi en C(14) junto con el grupo hidroxi en C(1) de 10-DAB pueden ser convertidos en 1,2-carbonato como se describe en C&EN o pueden ser convertidos en una diversidad de ésteres u otros grupos funcionales, como se describe en otro lugar en la presente memoria de descriptiva en relación con los sustituyentes en C(2), C(4), C(9) y C(10).

45 50 El procedimiento de la presente invención, por tanto, hace posible la preparación de taxanos que tienen la siguiente estructura:



# ES 2 274 579 T3

en la cual

M comprende amonio o es un metal;

5 R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxi, hidroxi protegido, o junto con R<sub>14</sub> o R<sub>2</sub> forma un carbonato;

R<sub>2</sub> es ceto, -OT<sub>2</sub>, aciloxi o junto con R<sub>1</sub> forma un carbonato;

10 R<sub>4</sub> es -OT<sub>4</sub> o aciloxi;

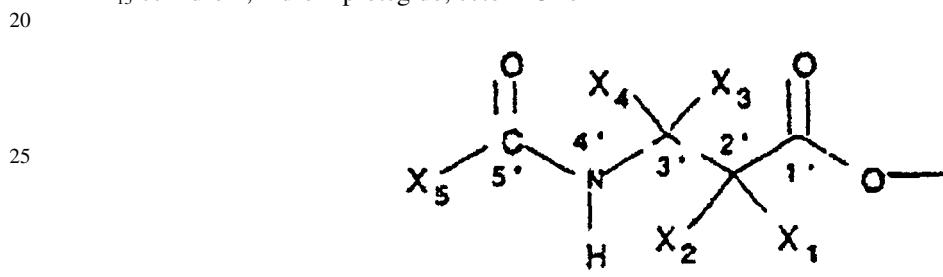
R<sub>7</sub> es hidrógeno, halógeno, -OT<sub>7</sub> o aciloxi

R<sub>9</sub> es hidrógeno, ceto, -OT<sub>9</sub>, o aciloxi;

15 R<sub>10</sub> es hidrógeno, ceto, -OT<sub>10</sub>, o aciloxi;

R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, y R<sub>10</sub> tiene independientemente la configuración estereo química alfa o beta;

20 R<sub>13</sub> es hidroxi, hidroxi protegido, ceto MO- o



R<sub>14</sub> es hidrógeno, -OT<sub>14</sub>, aciloxi, o junto con R<sub>1</sub> forma un carbonato;

35 T<sub>2</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>7</sub>, T<sub>9</sub>, T<sub>10</sub> y T<sub>14</sub> son independientemente hidrógeno o un grupo protector de hidroxi;

X<sub>1</sub> es -OX<sub>6</sub>, -SX<sub>7</sub>, o -NX<sub>8</sub>X<sub>9</sub>;

X<sub>2</sub> es hidrógeno, hidrocábilo, hidrocábilo sustituido o heteroarilo;

40 X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> son independientemente hidrógeno, hidrocábilo, hidrocábilo sustituido o heteroarilo;

X<sub>5</sub> es -X<sub>10</sub>, -OX<sub>10</sub>, -SX<sub>10</sub>, NX<sub>8</sub>X<sub>10</sub>, o -SO<sub>2</sub>X<sub>11</sub>;

45 X<sub>6</sub> es hidrógeno, hidrocábilo, hidrocábilo sustituido, heteroarilo, un grupo protector de hidroxi o un grupo funcional que aumenta la solubilidad en agua del derivado de taxano;

X<sub>7</sub> es hidrocábilo, hidrocábilo sustituido, heteroarilo o un grupo protector de sulfhidrilo;

50 X<sub>8</sub> es hidrógeno, hidrocábilo o hidrocábilo sustituido;

X<sub>9</sub> es un grupo protector de amino;

X<sub>10</sub> es hidrocábilo, hidrocábilo sustituido o heteroarilo;

55 X<sub>11</sub> es hidrocábilo, hidrocábilo sustituido, heteroarilo y un -OX<sub>10</sub> o -NX<sub>8</sub>X<sub>14</sub>; y

X<sub>14</sub> es hidrógeno, hidrocábilo, hidrocábilo sustituido, o heteroarilo.

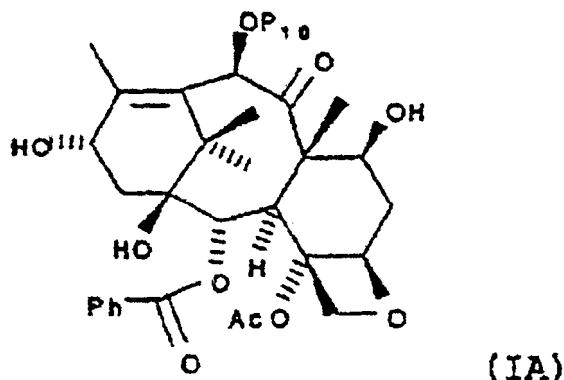
60 En una realización de la presente invención los sustituyentes del taxano (distintos de los sustituyentes C(7), C(10) y C(3)) corresponden a los sustituyentes presentes en bacatina III o 10-DAB. Es decir, R<sub>14</sub> es hidrógeno, R<sub>9</sub> es ceto, R<sub>14</sub> es aciloxi, R<sub>2</sub> es benzoiloxi y R<sub>1</sub> es hidroxi. En otras realizaciones el taxano tiene una estructura que difiere de la del taxol o Taxotere® con respecto a la cadena lateral en C(13) y al menos otro sustituyente. Por ejemplo, R<sub>14</sub> puede ser hidroxi, R<sub>2</sub> puede ser hidroxi, -OCOZ<sub>2</sub> o -OCOOZ<sub>22</sub> en que Z<sub>2</sub> es hidrógeno, hidrocábilo, hidrocábilo sustituido o heteroarilo y Z<sub>22</sub> es hidrocábilo, hidrocábilo sustituido o heteroarilo; R<sub>4</sub> puede ser hidroxi, -OCOZ<sub>4</sub> o -OCOOZ<sub>44</sub> en que Z<sub>4</sub> es hidrógeno, hidrocábilo, hidrocábilo sustituido o heteroarilo y Z<sub>44</sub> es hidrocábilo, hidrocábilo sustituido o heteroarilo; R<sub>7</sub> puede ser hidrógeno, hidroxi, -OCOZ<sub>7</sub> o -OCOOZ<sub>77</sub> en que Z<sub>7</sub> es hidrógeno, hidrocábilo, hidrocábilo sustituido o heteroarilo y Z<sub>77</sub> es hidrógeno, hidrocábilo, hidrocábilo sustituido o heteroarilo; R<sub>9</sub> puede ser hidrógeno,

hidroxi,  $-OCOZ_9$  o  $-OCOOZ_{99}$  en que  $Z_9$  es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o heteroarilo y  $Z_{99}$  es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o heteroarilo;  $R_{10}$  puede ser hidrógeno, hidroxi,  $-OCOZ_{10}$  o  $-OCOOZ_{1010}$  en que  $Z_{10}$  es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o heteroarilo y  $Z_{1010}$  es hidrógeno hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o heteroarilo.

5

En una realización preferida, el taxano tiene la formula

10



15

20

25

30

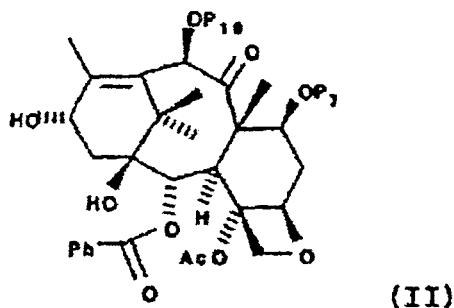
en la que la  $P_{10}$  es acilo, en que dicho acilo comprende al menos tres átomos de carbono o dos átomos de carbono y un átomo con nitrógeno, oxígeno o azufre. Dicho de otro modo,  $-OP_{10}$  es distinto de acetoxi. Más preferentemente,  $P_{10}-(C=O)R_A$ ,  $-(C=O)OR_B$ , o  $-(C=O)NR_C$  en que  $R_A$  es hidrocarbilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir en que dicho hidrocarbilo sin sustituir comprende al menos dos átomos de carbono;  $R_B$  y  $R_C$  son hidrocarbilo independientemente sustituidos o sin sustituir. Todavía más preferentemente,  $R_A$  es alquilo o arilo sustituido o sin sustituir, en que dicho alquilo sin sustituir comprende al menos dos átomos de carbono; y  $R_B$  y  $R_C$  son alquilo o arilo independientemente sustituido o sin sustituir.

En otra realización de la invención, el taxano tiene la formula

35

40

45



en la que  $P_7$  y  $P_{10}$  son acilo independientemente sustituido o sin sustituir. En esta realización  $P_7$  y  $P_{10}$  son preferentemente diferentes.

50

## Definiciones

Como se usa en la presente memoria descriptiva los términos "selectivos" y "derivación selectiva" significan que el producto deseado se forma preferentemente a partir de cualquier otro subproducto. Preferentemente, el producto deseado está presente en una relación en moles de al menos 9:1 con relación a cualquier otro subproducto y, más preferentemente, está presente en una relación en moles de al menos 20:1 con relación a cualquier otro subproducto.

Además, "Ph" significa fenilo; "Bz" significa benzoilo; "Bn" significa bencilo; "Me" significa metilo; "Et" significa etilo; "iPr" significa isopropilo; "tBu" y "t-Bu" significa terc-butilo; "Ac" significa acetilo; "TES" significa trietilsililo; "TMS" significa trimetilsililo; "TBS" significa  $Me_2t\text{-BuSi-}$ ; "CDI" significa carbonil-diimidazol; "BOM" significa benciloximetilo; "DBU" significa diazabicicloheptan-2-ona; "DMAP" significa p-dimetilamino-piridina; "LHMDS" o "LiHMDS" significa hexametildisilazida de litio; "DMF" significa dimetilformamida; "10-DAB" significa 10-desacetilbacatina III; "Cbz" significa benciloxicarbonilo; "Alloc" significa aliloxicarbonilo; "THF" significa tetrahidrofurano; "BOC" significa benciloxicarbonilo; "PNB" significa para-nitrobencilo; "Troc" significa 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; "EtOAc" significa acetato de etilo; "hidroxilo protegido" significa  $-OP$  en que P es un grupo protector de hidroxilo; y "grupo protector de hidroxilo" incluye, pero sin limitación, acetales que tienen dos a diez átomos de carbono, cetales que tiene 2 a 10 átomos de carbono y éteres como metilo, t-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, alilo, trítilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, etoxietilo, metoxipropilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo; y

# ES 2 274 579 T3

trialquilsilil-éteres como trimetilsilil-éter, trietilsilil-éter, dimetilarilsilil-éter, triisopropilsilil-éter y t-butildimetilsilil-éter; ésteres como benzoilo, acetilo, fenilacetilo, formilo, mono-, di- y tri-haloacetilo como cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo y carbonatos que incluyen, pero sin limitación, carbonatos de alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, y n-pentilo; carbonatos de alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y sustituidos con uno o más átomos de halógenos como 2,2,2-tricloroetoximetilo y 2,2,2-tricloroetilo; carbonatos de alquenilo que tienen de 2 a 6 de átomos de carbono como vinilo y alilo; carbonatos de cicloalquilo que tienen de 3 a 6 átomos de carbono como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y carbonatos de fenilo o bencilo opcionalmente sustituidos en el anillo con uno o más alcoxi  $C_{1-6}$  o nitro. Otros grupos protectores de hidroxilo pueden ser encontrados en la publicación "Protective Groups in Organic Synthesis" by T. W. Greene, John Wiley and Sons, 1981, y segunda Edición, 1991.

Los restos "hidrocarbonado" y "hidrocarbilo" descritos en la presente memoria descriptiva son compuestos o radicales orgánicos que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo. Estos restos pueden incluir también restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarbilo alifáticos o cíclicos, que incluyen alcarilo, alquenarilo y alquinario. Preferentemente, estos restos comprenden 1 a 20 átomos de carbono.

Los grupos alquilo descritos en la presente memoria descriptiva son preferentemente alquilo inferior que contienen de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal, ramificada o cílicos que incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y similares. Pueden estar sustituidos con radicales hidrocarbilo alifáticos o cíclicos.

Los grupos alquenilo descritos en la presente memoria descriptiva son preferentemente alquenilo inferior que contienen de 2 a 6 átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen etenilo, propenilo, isopropinilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo y similares. Pueden estar sustituidos con radicales hidrocarbilo alifáticos o cíclicos.

Los grupos alquinilo descritos en la presente memoria descriptiva son preferentemente alquinilo inferior que contiene de 2 a 6 átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo y similares. Pueden estar sustituidos con radicales hidrocarbilo alifáticos o cíclicos.

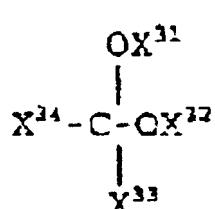
Los restos arilo descritos en la presente memoria descriptiva contiene de 6 a 20 átomos de carbono e incluyen fenilo. Pueden ser un hidrocarbilo sustituido con los diversos sustituyentes definidos en al presente memoria descriptiva. Fenilo es el arilo más preferido.

Los restos heteroarilo descritos son compuestos o radicales heterocíclicos que son análogos a los compuestos o radicales aromáticos y que contienen un total de 5 a 20 átomos, habitualmente 5 ó 6 átomos en el anhídrido, y al menos otro átomo distinto de carbono, como furilo, tienilo, piridilo y similares. Los restos heteroarilo pueden estar sustituidos con sustituyentes hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido o que contienen heteroátomos, entre los heteroátomos se seleccionan entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre y halógenos. Estos sustituyentes incluyen hidroxi; alcoxi inferior como metoxi, etoxi, butoxi; halógeno como cloro, flúor; éteres; acetales; cetales; esteres; heteroarilo como furilootienilo; alcanoxy; acilo; aciloxi; nitro; amino y amido.

Los restos hidrocarbilo sustituidos descritos en la presente memoria descriptiva son restos hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto de carbono e hidrógeno, que incluyen restos en los que un átomo de la cadena carbonada está sustituido con un heteroátomo como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre o un átomo de halógeno. Estos sustituyentes incluyen hidroxi; alcoxi inferior como metoxi, etoxi, butoxi; halógeno como cloro, flúor; éteres; acetales; cetales; ésteres; heteroarilo como furilo, tienilo; alcanoxy; acilo; aciloxi; nitro; amino y amido.

Los restos acilo y los restos aciloxi descritos en la presente memoria descriptiva contienen restos hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o heteroarilo. En general, tienen las formulas  $-C(O)G$  y  $-OC(O)G$ , respectivamente, en las que G es hidrocarbilo sustituido o sin sustituir, hidrocarbiloxy, hidrocarbilamino, hidrocarbilstio o heteroarilo.

Los restos cetal descritos en la presente memoria descriptiva tiene la formula general



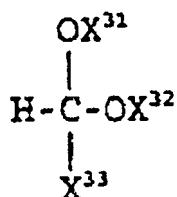
65

en la que  $X^{31}$ ,  $X^{32}$ ,  $X^{33}$ ,  $X^{34}$  son independientemente restos hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o heteroarilo. Pueden estar opcionalmente sustituidos con los diversos sustituyentes definidos en la presente memoria descriptiva. Los restos acetal son preferentemente alquilo o alquenilo sustituidos o sin sustituir y, más preferentemente alquilo inferior ( $C_1-C_6$ ) sustituido o sin sustituir. Estos restos acetal pueden abarcar adicionalmente azúcares o azúcares sustituidos e incluyen restos acetal preparados a partir de azúcares o azúcares sustituidos como glucosa y xilosa. Cuando un resto acetal es incorporado en un taxano de la presente invención como un grupo protector de hidroxi en C(7), entonces  $X^{31}$  o  $X^{32}$  representan el resto de taxano.

Los restos acetal descritos en la presente memoria descriptiva tienen la formula general

10

15



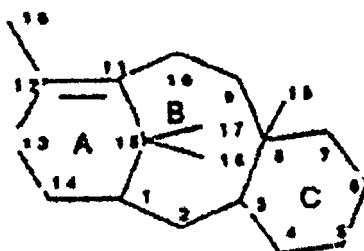
en la que  $X^{31}$ ,  $X^{32}$ ,  $X^{33}$ , son independientemente restos hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o heteroarilo. Pueden estar opcionalmente sustituidos con los diversos sustituyentes definidos en la presente memoria descriptiva distintos de hidroxilo. Los restos acetal son preferentemente alquilo o alquenilo sustituidos o sin sustituir y, más preferentemente alquilo inferior ( $C_1-C_6$ ) sustituido o sin sustituir. Estos restos acetal pueden abarcar adicionalmente azúcares o azúcares sustituidos e incluyen restos acetal preparados a partir de azúcares o azúcares sustituidos como glucosa y xilosa. Cuando un resto acetal es incorporado en un taxano de la presente invención en forma de un grupo protector de hidroxi en C(7), entonces  $X^{31}$  o  $X^{32}$  representan el resto de taxano.

El termino "taxano" como se usa en la presente memoria descriptiva, indica compuestos que contienen los anillos ABC (con la numeración de las posiciones del anillo mostrados en la presente memoria descriptiva):

30

35

40



Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

45 Ejemplo 1

#### A. Acilación selectiva de un grupo hidroxilo en C(10)

*10-Cbz-10-DAB.* A una solución de 10-DAB (30 mg, 0,055 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente se añadió pirocarbonato de dibencílo (320 mg, 1,1 mmol, 20 equivalentes) bajo  $N_2$ . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió EtOAc (10 ml), y la solución se filtró rápidamente a través de una columna corta de gel de sílice. El gel de sílice se lavó con EtOAc (100 ml) y la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida usando EtOAc:hexanos (1:1) como el eluyente y se secó a vacío durante una noche para proporcionar 10-cbz-10-DAB en forma de un sólido incoloro: rendimiento, 37 mg (98%). pf 205-206°C;  $[\alpha]_{Dg} -63^\circ$  ( $CHCl_3$ ,  $c = 0,41$ );  $H^1$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,11 (s, 3 H, Me17), 1,13 (s, 3 H, Me16), 1,58 (s, 1 H, 1-OH), 1,71 (s, 3 H, Me19), 1,89 (ddd,  $J = 14,7, 10,9, 2,3$  Hz, 1 H, H6b), 2,00 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H, 13-OH), 2,08 (d,  $J = 1,0, 3$  H, Me18), 2,28 (s, 3 H, 4-Ac), 2,30 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,43 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1 H, 7-OH), 2,58 (ddd,  $J = 14,7, 9,6, 6,6$  Hz, 1 H, H6a), 3,88 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1 H, H3), 4,19 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H, H2Ob), 4,31 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H, H2Oa), 4,44 (ddd,  $J = 10,9, 6,6, 4,1$  Hz, 1 H, H7), 4,89 (m, 1 H, H13), 4,98 (dd,  $J = 9,6, 2,3$  Hz, 1 H, H5), 5,23 (d,  $J = 12,1, 1$  H, CHH'OC(O)), 5,26 (d,  $J = 12,1, 1$  H, CHH'OC(O)), 5,65 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1 H, H2), 6,19 (s, 1 H, H10), 7,35-7,44 (m, 5 H, PhCH2O), 7,48 (dd,  $J = 8,1, 7,6$  Hz, 2 H, benzoato, m), 7,60 (tt,  $J = 7,6, 1,0$  Hz, 1 H, benzoato, p), 8,11 (d,  $J = 8,1, 1,0$  Hz, 2 H, benzoato, o) ppm.  $C^{13}$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,1 (Me19), 15,3 (Me18), 20,7 (4-Ac), 22,3, 26,7 (Me16, Me17), 35,5 (C(6)), 38,6 (C(14)), 42,5 (C(15)), 46,1 (C(3)), 58,7 (C(8)), 67,9 (C(13)), 70,5 (OCH2Ph), 72,2, 75,0, 76,5 (C(7), C(2), C(20)), 79,0, 79,1 (C(1), C(10)), 80,9 (C(4)), 84,5 (C(5)), 128,6, 128,8, 129,7, 130,3, 131,9, 133,8 (OOH2Ph, benzoato), 135,1 (C(11)), 147,5 (C(12)), 155,6 (OC(O)O), 167,4 (benzoato), 171,0 (4-Ac), 204,7 (C(9)) ppm. Anal. calc. para  $C_{37}H_{42}O_{12}\cdot\frac{1}{2}H_2O$ : C, 64,62; H, 6,30. Encontrado: C, 64,34; H, 6,31.

*10-Alloc-10-DAB.* A una solución de 10-DAB (30 mg, 0,055 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente se añadió pirocarbonato de dialilo (320 mg, 1,1 mmol, 20 equivalentes) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Un análisis por TLC indicó la presencia del producto deseado junto con material de partida sin reaccionar. Se añadió EtOAc (20 ml), y la solución se filtró rápidamente a través de una columna corta de gel de sílice. El gel de sílice se lavó con EtOAc (100 ml) y la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida usando EtOAc:hexanos (1:1) como el eluyente y se seco a vacío durante una noche para proporcionar 10-cbz-10-DAB en forma de un sólido incoloro: rendimiento, 23 mg (67%, 95% a la conversión de 70%). El 10-DAB recuperado, 9 mg (30%), 10-Alloc-10-DAB: pf 201-203°C; [α]<sub>Hg</sub> -81° (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,53); H<sup>1</sup> RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,11 (s, 3 H, Me17), 1,12 (s, 3 H, Me16), 1,60 (s, 1 H, 1-OH), 1,69 (s, 3 H, Me19), 1,87 (ddd, J = 14,7, 11,0, 2,1 Hz, 1 H, H6b), 2,05 (d, J = 5,1 Hz, 1 H, 13-OH), 2,08 (d, J = 1,2, 3 H, Me18), 2,28 (s, 3 H, 4-Ac), 2,29 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,47 (d, J = 4,2 Hz, 1 H, 7-OH), 2,57 (ddd, J = 14,7, 9,6, 6,7 Hz, 1 H, H6a), 3,86 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H3), 4,16 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H2Ob), 4,31 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H2Oa), 4,44 (ddd, J = 11,0, 6,7, 4,2 Hz, 1 H, H7), 4,70 (br d, J = 5,9 Hz, 2 H, CHH'=CHCH<sub>2</sub>O), 4,90 (m, 1 H, H13), 4,97 (dd, J = 9,6, 2,1 Hz, 1 H, H5), 5,32 (dd, J = 10,4, 1,2 Hz, 1 H, CHH'=CHCH<sub>2</sub>O), 5,42 (dd, J = 17,2, 1,2 Hz, 1 H, CHH'=CHCH<sub>2</sub>O), 5,63 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H2), 5,98 (ddt, J = 17,2, 10,4, 5,9 Hz, 1 H, CHH'=CHCH<sub>2</sub>O), 6,16 (s, 1 H, H10), 7,48 (dd, J = 8,1, 7,5 Hz, 2 H, benzoato, m), 7,60 (tt, J = 7,5, 1,2 Hz, 1 H, benzoato, p), 8,11 (d, J = 8,1, 1,2 Hz, 2 H, benzoato, o) ppm; C<sup>13</sup> RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,1 (Me(19)), 15,3 (Me(18)), 20,7 (4-Ac), 22,3, 26,7 (Me16, Me17), 35,5 (C(6)), 38,6 (C(14)), 42,5 (C(15)), 46,1 (C(3)), 58,7 (C(8)), 67,9 (C(13)), 69,3 (CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>O), 72,1, 75,0, 76,5 (C(7), C(2), C(20)), 79,0, 79,1 (C(1), C(10)), 80,9 (C(4)), 84,5 (C(5)), 119,6 (CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>O), 128,8, 129,7, 130,3, 133,8 (benzoato), 131,4, 131,9 (CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>O, C(11)), 147,5 (C(12)), 155,4 (OC(O)O), 167,4 (benzoato), 170,9 (4-Ac), 204,7 (C(9))ppm. Anal. calc. para C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>O<sub>12</sub>: C, 63,05; H, 6,41. Encontrado: C, 62,77; H, 6,48.

#### B. Acilación selectiva de un grupo hidroxilo en C(10) usando ZnCl<sub>2</sub>

*Bacatina III.* A una solución de 10-DAB (100 mg, 0,184 mmol) en THF (6 ml) a temperatura ambiente se añadió una mezcla de anhídrido acético (6,5 ml) y solución ZnCl<sub>2</sub>/THF (0,5 M, 726 ml, 0,368 mmol, 2 equivalentes) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Seguidamente la mezcla de reacción se diluyó EtOAc (100 ml), y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4 mL x 3) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna rápida usando EtOAc:hexanos (1:1) como el eluyente y se seco a vacío para proporcionar bacatina III en forma de un sólido incoloro: rendimiento, 100 mg (93%). pf 237-238°C [α]<sub>Hg</sub> -63° (CH<sub>3</sub>OH, c = 0,45) (ref [α]<sub>D</sub> -54, CH<sub>3</sub>OH); H<sup>1</sup> RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,11 (s, 6 H, Me16, Me17), 1,61 (s, 1 H, 1-OH), 1,67 (s, 3 H, Me19), 1,87 (ddd, J = 14,7, 10,9, 2,1 Hz, 1 H, H6b), 2,05 (d, J = 3,8 Hz, 1 H, 13-OH), 2,05 (s, 3 H, Me18), 2,24 (s, 3 H, 10-Ac), 2,28 (s, 3 H, 4-Ac), 2,30 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,47 (d, J = 4,2 Hz, 1 H, 7-OH), 2,57 (ddd, J = 14,7, 9,4, 6,7 Hz, 1 H, H6a), 3,89 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H3), 4,16 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H2Ob), 4,31 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H2Oa), 4,47 (ddd, J = 10,9, 6,7, 4,2 Hz, 1 H, H7), 4,90 (m, 1 H, H13), 4,99 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1 H, H5), 5,63 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H2), 6,33 (s, 1 H, H10), 7,48 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 2 H, benzoato, m), 7,61 (dd, J = 7,8, 7,4 Hz, 1 H, benzoato, p), 8,11 (d, J = 7,4 Hz, 2 H, benzoato, o) ppm. C<sup>13</sup> RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,4 (Me(19)), 15,6 (Me(18)), 20,9 (4-Ac, 10-Ac), 22,6, 27,0 (Me16, Me17), 35,6 (C(6)), 38,6 (C(14)), 42,7 (C(15)), 46,1 (C(3)), 58,8 (C(8)), 68,0 (C(13)), 72,3, 75,0, 76,2, 76,4 (C(7), C(2), C(10), C(20)), 79,1 (C(1)), 80,9 (C(4)), 84,5 (C(5)), 128,6, 129,4, 130,1, 133,7 (benzoato), 132,0 (C(11)), 146,3 (C(12)), 167,1 (benzoato), 170,7, 171,3 (10-Ac, 4-Ac), 204,1 (C(9))ppm.

*10-Cloroacetyl-10-DAB.* A una solución de 10-DAB (116 mg, 0,21 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se añadió una mezcla de anhídrido cloroacético (2,8 g, 16,3 mmol, 78 equivalentes) y solución ZnCl<sub>2</sub>/THF (0,5 M, 0,85 mL, 0,42 mmol, 2 equivalentes) a través de una jeringuilla bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc (200 ml), y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La solución orgánica se combinó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, de filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna rápida usando EtOAc:hexanos (1:1) como el eluyente y se seco durante una noche a vacío para proporcionar 10-cloroacetil-10-DAB en forma de un sólido incoloro: rendimiento, 123 mg (93%). PF 231-233°C; [α]<sub>Hg</sub> -66° (EtOAc, c = 0,45); H<sup>1</sup> RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,11 (s, 3 H, Me17), 1,12 (s, 3 H, Me16), 1,63 (s, 1 H, 1-OH), 1,69 (s, 3 H, Me19), 1,89 (ddd, J = 14,6, 10,9, 2,1 Hz, 1 H, H6b), 2,07 (d, J = 5,2 Hz, 1 H, 13-OH), 2,09 (d, J = 1,2, 3 H, Me18), 2,12 (d, J = 4,5 Hz, 1 H, 7-OH), 2 J = 8,3 Hz, 1 H, H2Ob), 4,27 (br s, 2 H, ClCH<sub>2</sub>), 4,31 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, H2Oa), 4,44 (ddd, J = 10,9, 6,7, 4,5 Hz, 1 H, H7), 4,90 (m, 1 H, H13), 4,98 (dd, J = 9,7, 2,1 Hz, 1 H, H5), 5,64 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H2), 6,41 (s, 1 H, H10), 7,49 (dd, J = 7,9, 7,4 Hz, 2 H, benzoato, m), 7,61 (tt, J = 7,4, 1,3 Hz, 1 H, benzoato, p), 8,11 (d, J = 7,9, 1,3 Hz, 2 H, benzoato, o) ppm. C<sup>13</sup> RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,3 (Me(19)), 15,3 (Me(18)), 20,6 (4-Ac), 22,3, 26,7 (Me16, Me17), 35,8 (C(6)), 38,6 (C(14)), 40,5 (ClCH<sub>2</sub>), 42,6 (C(15)), 46,2 (C(3)), 58,8 (C(8)), 68,0 (C(13)), 72,0, 75,0, 75,9 (C(7), C(2), C(10), C(20)), 79,0 (C(1)), 80,9 (C(4)), 84,4 (C(5)), 128,8, 129,7, 130,3, 133,9 (benzoato), 131,8 (C(11)), 147,1 (C(12)), 167,4, 167,7 (ClCH<sub>2</sub>C(O)O, benzoato), 171,0 (4-Ac), 203,7 (C(9))ppm. Anal. calc. para C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>ClO<sub>11</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 58,26; H, 6,15. Encontrado: C, 58,26; H, 6,07.

*10-Propionil-10-DAB.* A una solución de 10-DAB (47 mg, 0,086 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente se añadió una mezcla de anhídrido propiónico (4 ml) y solución de ZnCl<sub>2</sub>/THF (0,5 M, 350 ml, 0,173 mmol, 2 equivalentes) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Seguidamente la mezcla de reacción se diluyó EtOAc (100 ml), y se lavó intensivamente con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL x 3) y salmuera. La capa orgánica se secó Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna rápida usando EtOAc:hexanos (1:1) como el eluyente y se seco a vacío para proporcionar 10-Propionil-10-DAB. en forma de un sólido blanco: rendimiento, 48 mg (93%). PF 212-213°C [α]<sub>Hg</sub> -961 (CHCl<sub>3</sub>,

# ES 2 274 579 T3

c = 0,78); H<sup>1</sup> RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,11 (s, 6 H, Me16, Me17), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1,60 (s, 1 H, 1-OH), 1,67 (s, 3 H, Me19), 1,87 (ddd, nJ = 14,7, 10,9, 2,2 Hz, 1 H, H6b), 2,05 (d, J = 5,1 Hz, 1 H, 13-OH), 2,06 (d, J = 1,3 Hz, 3 H, Me18), 2,28 (s, 3 H, 4-Ac), 2,30 (d, J = 7,5 Hz, 2 H, H14a, H14b), 2,51 (d, J = 4,1 Hz, 1 H, 7-OH), 2,55 (q, J = 7,6 Hz, 2 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2,57 (ddd, J = 14,7, 9,5, 6,7 Hz, 1 H, H6a), 3,90 (d, J = 6,9 Hz, 1 H, H3), 4,16 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1 H, H2Ob), 4,31 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H2Oa), 4,48 (ddd, J = 10,9, 6,7, 4,1 Hz, 1 H, H7), 4,90 (m, 1 H, H13), 4,99 (dd, J = 9,5, 2,2 Hz, 1 H, H5), 5,63 (d, J = 6,9 Hz, 1 H, H2), 6,34 (s, 1 H, H10), 7,48 (dd, J = 8,1, 7,4 Hz, 2 H, benzoato, m), 7,61 (tt, J = 7,4, 1,3 Hz, 1 H, benzoato, p), 8,11 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 2 H, benzoato, o) ppm. C<sup>13</sup> RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 9,2 (Me(19)), 15,2 (Me(18)), 20,7 (4-Ac), 22,3, 26,8, 27,4 (Me16, Me17, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 35,5 (C(6)), 38,7 (C(14)), 42,6 (C(15)), 46,1 (C(3)), 58,7 (C(8)), 67,9 (C(13)), 72,3, 75,1, 76,1, 76,5 (C(7), C(2), C(10), C(20)), 79,1 (C(1)), 80,9 (C(4)), 84,5 (C(5)), 128,7, 129,7, 130,3, 133,8 (benzoato), 132,3 (C(11)), 146,5 (C(12)), 167,4 (benzoato), 170,9, 174,9 (4-Ac, 10-C(O)O), 204,6 (C(9)) ppm. Anal. calc. para C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>O<sub>11</sub>: C, 63,99; H, 6,71. Encontrado: C, 63,81; H, 6,80.

### C. Acilación selectiva de un grupo hidroxilo en C(10) usando CeCl<sub>3</sub>

*Procedimiento general:* A una solución de 10-DAB en THF (2 ml por mmol de 10-DAB) bajo N<sub>2</sub> se añadió CeCl<sub>3</sub> y el anhídrido o pirocarbonato apropiado (cantidades específicas en la Tabla 1). La mezcla de reacción se agitó a 25°C y se verificó mediante análisis TCL. Cuando ese análisis indicó una reacción completa (tiempo especificado en la Tabla 1), la mezcla de reacción se diluyó EtOAc y se lavó tres veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Los líquidos de los lavados con bicarbonato combinados se extrajeron tres veces con EtOAc las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna rápida. Se llevó a cabo una purificación adicional si fue necesario mediante recristalización en EtOAc/hexano.

25

TABLA 1

Acilación catalizada por CeCl<sub>3</sub> de 10-DAB

$(RCO)_2O, CeCl_3$ $\xrightarrow[THF, TA]$ <b>10 - DAB → 10 - Acilo + 10 - DAB</b>				
Entrada	R (eq)	CeCl <sub>3</sub>	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
		(eq)		
1	Me (10)	0,1	1,5	91
2	Pr (10)	0,1	3	100
3	iPr (10)	0,1	4,5	100
4	Ph (10)	0,1	21	94
5	ciclopropilo (10)	0,1	20,5	94
6	MeCH=CH (10)	0,1	20	91
7	CH=CHCHO (5)	0,1	1	96
8	EtO (5)	0,1	3	99
9	MeO (5)	0,1	3	98
10	tBuO (10)	0,7	24	94
11	BnO (3)	0,7	1	98

65 10-butiril-10-DAB, PF 145-149°C; [α]<sub>D</sub> -86,6 (CHCl<sub>3</sub>, c = 1); H<sup>1</sup> RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13-8,11 (2H, m), 7,62 (1H, m), 7,51-7,48 (2H, m), 6,35 (1H, s), 5,64 (1H, d, J 7,0Hz), 4,99 (1H, d, J 7,7Hz), 4,90 (1H, m), 4,48 (1H, m), 4,31 (1H, d, J 8,3Hz), 4,18 (1H, d, J 8,3Hz), 3,91 (1H, d, J 7,0Hz), 2,60-2,42 (4H, m), 2,36-2,26 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,06 (3H, d, J 1,0Hz), 1,88 (1H, ddd, J 1,9, 10,9, 13,0Hz), 1,76 (2H, hex, J 7,4Hz), 1,68 (3H, s), 1,12 (6H, s) y 1,04

# ES 2 274 579 T3

(3H, t, J 7,4Hz); C<sup>13</sup> RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204,2, 173,9, 170,6, 167,1, 146,2, 133,7, 132,0, 130,1, 129,4, 128,6, 84,5, 88,9, 79,1, 76,5, 76,0, 75,0, 72,3, 68,0, 58,8, 46,2, 42,7, 38,7, 37,1, 36,2, 35,6, 30,6, 27,0, 22,6, 20,9, 18,4, 17,8, 15,5 y 9,4. Anal. calc. para C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>O<sub>11</sub>: C, 64,48; H, 6,89. Encontrado: C, 63,67; H, 7,01.

5      **10-isobutiril-10-DAB.** PF 143°C; [α]<sub>Hg</sub> -62,6 (CHCl<sub>3</sub>, c=0,075); H<sup>1</sup> RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (2H, d, J 7,3Hz), 7,62 (1H, m), 7,51-7,48 (2H, m), 6,33 (1H, s), 5,65 (1H, d, J 7,3Hz), 5,00 (1H, d, J 7,9Hz), 4,91 (1H, m), 4,48 (1H, ddd, J 4,3, 6,7, 11,0Hz), 4,31 (1H, d, J 8,6Hz), 4,18 (1H, d, J 8,6Hz), 3,91 (1H, d, J 7,3Hz), 2,74 (1H, pent, J 6,7Hz), 2,57 (1H, m), 2,51 (1H, d, J 4,3Hz), 2,31 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,01 (1H, d, J 5,5Hz), 1,90 (1H, ddd, J 2,3, 11,0, 14,6Hz), 1,68 (3H, s), 1,60 (1H, s), 1,51 (3H, s), 1,33 (3H, d, J 6,7Hz), 1,26 (3H, d, J 6,7Hz), 1,13 (3H, s) y 1,12 (3H, s); C<sup>13</sup> RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204,1, 177,2, 170,6, 167,1, 146,2, 133,7, 132,1, 130,1, 129,4, 128,6, 95,5, 84,5, 80,9, 79,1, 76,5, 75,8, 74,9, 72,3, 68,0, 58,8, 46,2, 42,7, 38,7, 35,6, 34,1, 27,0, 22,6, 20,9, 19,2, 18,7, 15,5 y 9,4. Anal. calc. para C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>O<sub>11</sub>·0,5H<sub>2</sub>O: C, 64,48; H, 6,89. Encontrado: C, 63,05; H, 6,70.

10     **10-benzoil-10-DAB.** H<sup>1</sup> RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15-8,11 (4H, m), 7,64-7,6 (2H, m), 7,52-7,48 (4H, m), 6,62 (1H, s), 5,7 (1H, d, J 7,1Hz), 5,02 (1H, d, J 7,7Hz), 4,94 (1H, m), 4,57 (1H, ddd, J 4,4, 7,1, 11,0Hz), 4,33 (1H, d, J 8,2Hz), 4,20 (1H, d, J 8,3Hz), 3,99 (1H, d, J 6,6Hz), 2,62 (1H, ddd, J 6,6, 9,3, 14,8), 2,55 (1H, d, J 4,4Hz), 2,35 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,13 (3H, d, J 1,1Hz), 2,03 (1H, d, J 4,9Hz), 1,91 (1H, ddd, J 2,2, 11,0, 13,2Hz), 1,71 (3H, s), 1,65 (1H, s), 1,25 (3H, s) y 1,21 (3H, s); C<sup>13</sup> RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204,0, 170,7, 167,1, 166,5, 146,5, 133,7, 133,6, 132,0, 130,1, 129,9, 129,4, 129,3, 128,7, 128,5, 84,5, 80,9, 79,1, 76,5, 75,0, 72,4, 68,1, 58,8, 46,3, 42,8, 38,7, 35,8, 29,7, 27,2, 22,6, 21,2, 15,6 y 9,5. Anal. calc. para C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>O<sub>11</sub>: C, 66,66; H, 6,22. Encontrado C, 66,46; H, 6,19.

15     **10-trans-crotonil-10-DAB.** H<sup>1</sup> RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (2H, d, J 7,1Hz), 7,62 (1H, m), 7,51-7,48 (2H, m), 7,11 (1H, m), 6,42 (1H, s), 6,02 (1H, dq, J 1,7, 15,4Hz), 5,66 (1H, d, J 7,1Hz), 4,99 (1H, dd, J 2,0, 9,6Hz), 4,91 (1H, t, J 7,6Hz), 4,50 (1H, dd, J 7,1, 10,8Hz), 4,31 (1H, d, J 8,3Hz), 4,19 (1H, d, J 8,3Hz), 3,93 (1H, d, J 7,1Hz), 2,61-2,55 (2H, m), 2,33-2,31 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,07 (3H, d, J 1,5Hz), 1,95 (3H, dd, J 1,6, 6,8Hz), 1,89 (1H, ddd, J 2,3, 11,0, 13,4Hz), 1,68 (3H, s), 1,15 (3H, s) y 1,14 (3H, s); C<sup>13</sup> RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 212,4, 181,0, 170,8, 167,3, 166,5, 146,4, 133,8, 132,3, 130,2, 129,5, 128,7, 121,9, 116,0, 84,7, 84,6, 80,9, 79,2, 77,2, 75,9, 75,1, 72,4, 68,1, 58,8, 46,1, 42,7, 38,6, 35,6, 27,0, 20,9, 18,0, 15,4 y 9,3. Anal. calc. para C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>O<sub>11</sub>: C, 64,69; H, 6,58. Encontrado C, 63,93; H, 6,61.

20     **10-ciclopropanoil-10-DAB.** H<sup>1</sup> RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (2H, d, J 7,3Hz), 7,62 (1H, t, J 7,5Hz), 7,49 (2H, t, J 7,7Hz), 6,35 (1H, s), 5,65 (1H, d, J 7,0Hz), 4,99 (1H, app-d, J 8,2Hz), 4,91 (1H, m), 4,46 (1H, ddd, J 4,1, 6,8, 10,8Hz), 4,31 (1H, d, J 8,1Hz), 4,18 (1H, d, J 8,1Hz), 3,90 (1H, d, J 7,0Hz), 2,56 (1H, m), 2,51 (1H, d, J 4,1Hz), 2,31 (2H, m), 2,07 (3H, d, J 1,0Hz), 2,00 (1H, d, J 4,9Hz), 1,87 (1H, ddd, J 2,1, 10,8, 14,6Hz), 1,79 (1H, ddd, J 3,4, 7,9, 12,4Hz), 1,68 (3H, s), 1,60 (1H, s), 1,16-1,14 (2H, m), 1,13 (6H, s) y 1,01-0,97 (2H, m); C<sup>13</sup> RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204,3, 175,2, 170,6, 167,1, 146,4, 133,7, 132,0, 130,1, 129,4, 128,6, 84,5, 80,9, 79,1, 76,5, 76,0, 74,9, 72,4, 68,0, 58,8, 46,2, 42,7, 38,6, 35,6, 34,0, 27,0, 25,6, 24,9, 22,6, 21,0, 15,6, 13,1, 9,4 y 9,1. Anal. calc. para C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>O<sub>11</sub>: C, 64,69; H, 6,58. Encontrado: C, 64,47; H, 6,66.

30     **10-Etoxicarbonil-10-DAB.** PF 214-215°C; [α]<sub>Hg</sub> -81 (CHCl<sub>3</sub>, c =0,35); H<sup>1</sup> RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13 (s, 3 H, Me17), 1,14 (s, 3 H, Me16), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3 H, H3CH2), 1,59 (s, 1 H, 1-OH), 1,70 (s, 3 H, Me19), 1,88 (ddd, J = 14,6, 10,5, 2,1 Hz, 1 H, H6b), 2,00 (d, J = 5,0 Hz, 1 H, 13-OH), 2,10 (d, J = 1,4 Hz, 3 H, Me18), 2,28 (s, 3 H, 4-Ac), 2,30 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,30 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,46 (d, J = 4,2 Hz, 1 H, 7-OH), 2,57 (ddd, J = 14,6, 9,6, 6,7 Hz, 1 H, H6a), 3,88 (d, J = 6,9 Hz, 1 H, H3), 4,18 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H2Ob), 4,31 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H2Oa), 4,23-4,33 (m, 2 H, CH3CH2), 4,44 (ddd, J = 10,5, 6,7, 4,2 Hz, 1 H, H7), 4,90 (m, 1 H, H13), 4,98 (dd, J = 9,6, 2,1 Hz, 1 H, H5), 5,65 (d, J = 6,9 Hz, 1 H, H2), 6,17 (s, 1 H, H10), 7,48 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 2 H, benzoato, m), 7,60 (tt, J = 7,3, 1,4 Hz, 1 H, benzoato, p), 8,11 (d, J = 8,2, 1,4 Hz, 2 H, benzoato, o) ppm; C<sup>13</sup> RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,2, 14,0, 15,5, 20,8, 22,4, 26,7, 35,4, 38,5, 42,4, 46,0, 58,6, 65,0, 67,7, 72,1, 74,8, 76,4, 78,9, 79,0, 80,6, 84,4, 128,7, 129,4, 130,1, 131,5, 133,7, 147,5, 155,4, 167,1, 170,8, 204,7 ppm.

40     **10-Metoxicarbonil-10-DAB.** PF 218-219°C; [α]<sub>Hg</sub> -83° (CHCl<sub>3</sub>, c =0,58); H<sup>1</sup> RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,12 (s, 3 H, Me17), 1,13 (s, 3 H, Me16), 1,59 (s, 1 H, 1-OH), 1,70 (s, 3 H, Me19), 1,88 (ddd, J = 14,7, 10,8, 1,8 Hz, 1 H, H6b), 2,00 (d, J = 5,0 Hz, 1 H, 13-OH), 2,10 (d, J = 1,4 Hz, 3 H, Me18), 2,28 (s, 3 H, 4-Ac), 2,30 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,40 (d, J = 4,1 Hz, 1 H, 7-OH), 2,57 (ddd, J = 14,7, 9,7, 6,6 Hz, 1 H, H6a), 3,87 (d, J = 6,9 Hz, 1 H, H3), 3,88 (s, 3 H, MeOC(O)), 4,18 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H2Ob), 4,31 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H2Oa), 4,44 (ddd, J = 10,8, 6,6, 4,1 Hz, 1 H, H7), 4,90 (m, 1 H, H13), 4,98 (dd, J = 9,7, 1,8 Hz, 1 H, H5), 5,65 (d, J = 6,9 Hz, 1 H, H2), 6,17 (s, 1 H, H10), 7,48 (t, J = 8,2, 7,3 Hz, 2 H, benzoato, m), 7,61 (tt, J = 7,3, 1,4 Hz, 1 H, benzoato, p), 8,11 (d, J = 8,2, 1,4 Hz, 2 H, benzoato, o) ppm; C<sup>13</sup> RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,2, 15,5, 20,7, 22,4, 26,7, 35,5, 38,5, 42,4, 46,0, 55,4, 58,6, 65,0, 67,7, 72,1, 74,8, 76,4, 78,9, 79,0, 80,6, 84,4, 128,7, 129,4, 130,1, 131,4, 133,7, 147,5, 155,9, 167,1, 170,8, 204,6 ppm.

50     **10-tBoc-10-DAB.** PF 193-194°C; [α]<sub>Hg</sub> -82° (CHCl<sub>3</sub>, c =0,33); H<sup>1</sup> RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13 (s, 6 H, Me17, Me16), 1,48 (s, 9 H, tBuO), 1,58 (s, 1 H, 1-OH), 1,69 (s, 3 H, Me19), 1,88 (ddd, J = 14,9, 11,0, 2,2 Hz, 1 H, H6b), 1,99 (d, J = 5,0 Hz, 1 H, 13-OH), 2,08 (d, J = 1,4 Hz, 3 H, Me18), 2,28 (s, 3 H, 4-Ac), 2,30 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,56 (ddd, J = 14,9, 9,6, 6,9 Hz, 1 H, H6a), 2,68 (d, J = 3,6 Hz, 1 H, 7-OH), 3,88 (d, J = 6,9 Hz, 1 H, H3), 4,19 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H2Ob), 4,31 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H2Oa), 4,46 (ddd, J = 11,0, 6,9, 3,6 Hz, 1 H, H7), 4,90 (m, 1 H, H13), 4,99 (dd, J = 9,6, 2,2 Hz, 1 H, H5), 5,64 (d, J = 6,9 Hz, 1 H, H2), 6,11 (s, 1 H, H10), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 2 H, benzoato, m), 7,60 (tt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1 H, benzoato, p), 8,11 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 2 H, benzoato, o) ppm; C<sup>13</sup> RMN (75 MHz,

# ES 2 274 579 T3

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,2, 15,6, 20,9, 22,4, 26,8, 27,5, 35,3, 38,5, 42,5, 45,9, 58,7, 67,9, 72,3, 74,7, 76,4, 78,0, 79,2, 80,8, 83,8, 84,5, 128,7, 129,4, 130,1, 131,8, 133,7, 147,3, 154,0, 167,2, 170,8, 205,0 \text{ ppm}.

## D. Carbamoilación selectiva de un grupo hidroxilo en C(10)

Procedimiento general para la carbamoilación selectiva del grupo hidroxilo en C-10 de 10-DAB: Una solución de 0,061 mmol (1,1 equivalentes moles) del isocianato 2mL de THF se añadió, bajo nitrógeno, una mezcla de 10-DAB (30 mg, 0,55 mmol) y CuCl (5,5 mg, 0,055 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante el tiempo indicado en la Tabla 2. Después de este tiempo, la reacción se calentó a 25°C y se continuó la agitación durante un tiempo indicado en la Tabla 2. La reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo tres veces EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada  $\text{NaHCO}_3$ , se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó para producir un sólido blanco. El producto se purificó mediante por cromatografía de columna rápida usando 2:1 EtOAc/hexano como eluyente.

15

TABLA 2

*Carbamolación de 10-DAB*

10 · DAB		RNCO. CuCl. THF	10 · carbamoilo · 10 · DAB		
Entrada	R (eq)	Tepf (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	
1	Et (1.1)	0 ta	7,5 0,5	88	
2	alilo (1.1)	0 ta	6 0,5	88	
3	Bu (1.1)	0 ta	6,5 0,5	87	
4	Pn (1.1)	ta	3	94	

40

*10-Etoxicarbamoil-O-DAB.* PF 241-243°C;  $[\alpha]_{\text{Hg}} -92,0^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ , c=0,5);  $\text{H}^1 \text{ RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,13 (2H, d, J 7,1Hz), 7,63 (1H, m), 7,52-7,48 (2H, m), 6,27 (1H, s), 5,63 (1H, d, J 6,9Hz), 5,01 (1H, dd, J 1,9, 9,6Hz), 4,97 (1H, m), 4,91 (1H, m), 4,50 (1H, ddd, J 3,7, 6,5, 10,5Hz), 4,31 (1H, d, J 8,3Hz), 4,17 (1H, d, J 8,3Hz), 3,88 (1H, d, J 7,0Hz), 3,32-3,25 (2H, m), 3,10 (1H, d, J 3,7Hz), 2,56 (1H, ddd, J 6,8, 9,8, 14,8Hz), 2,31 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,88 (1H, ddd, J 2,2, 11,0, 13,3Hz), 1,67 (3H, s), 1,60 (1H, s), 1,19 (3H, t, J 7,2Hz) y 1,10 (6H, s). Anal. calc. para  $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{NO}_{11}$ : C, 62,43; H, 6,71. Encontrado: C, 61,90; H, 6,77.

*10-Butylcarbamol-10-DAB.*  $[\alpha]_{\text{Hg}} -89,6^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ , c=0,25);  $\text{H}^1 \text{ RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,12 (2H, d, J 7,3Hz), 7,61 (1H, m), 7,51-7,45 (2H, m), 6,27 (1H, s), 5,64 (1H, d, J 6,7Hz), 5,00 (1H, d, J 8,0Hz), 4,91 (1H, m), 4,49 (1H, m), 4,31 (1H, d, J 8,5Hz), 4,19 (1H, d, J 8,5Hz), 3,89 (1H, d, J 6,7Hz), 3,25-3,23 (2H, m), 3,04 (1H, m), 2,56 (1H, ddd, J 6,7, 9,7, 14,7Hz), 2,30 (1H, d, J 7,9Hz), 2,28 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,99 (1H, d, J 4,9Hz), 1,88 (1H, ddd, J 2,5, 11,0, 13,4Hz), 1,68 (3H, s), 1,59 (1H, s), 1,55 (2H, b), 1,42-1,37 (2H, m), 1,11 (6H, s) y 0,95 (3H, t, J 7,6Hz). Anal. calc. para  $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{NO}_{11}$ : C, 63,44; H, 7,05. Encontrado: C, 62,64; H, 7,01.

55

*10-Fenilcarbamol-10-DAB.* PF 178-180°C;  $[\alpha]_{\text{Hg}} -93,0^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ , c=0,5);  $\text{H}^1 \text{ RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,13 (2H, d, J 6,9Hz), 7,63 (1H, t, J 7,4Hz), 7,51 (2H, t, J 7,6Hz), 7,42 (1H, d, J 7,8Hz), 7,36-7,32 (2H, m), 7,12 (1H, t, J 7,4Hz), 6,87 (1H, b), 6,38 (1H, s), 5,66 (1H, d, J 7,0Hz), 5,02 (1H, app d, J 7,8Hz), 5,93 (1H, m), 4,52 (1H, ddd, J 3,8, 6,5, 10,5Hz), 4,33 (1H, d, J 8,3Hz), 4,18 (1H, d, J 8,3Hz), 3,91 (1H, d, J 7,0Hz), 2,83 (1H, d, J 4,0Hz), 2,59 (1H, ddd, J 6,5, 9,4, 14,5Hz), 2,33 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,12 (3H, d, J 1,4Hz), 2,04 (1H, d, J 5,1Hz), 1,89 (1H, ddd, J 2,2, 11,0, 14,4Hz), 1,69 (3H, s), 1,62 (1H, s), 1,15 (3H, s) y 1,13 (3H, s).

60

*10-Alilcarbamol-10-DAB.* PF 165-170°C;  $[\alpha]_{\text{Hg}} -80,0^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ , c=0,25);  $\text{H}^1 \text{ RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,12 (2H, d, J 7,3Hz), 7,62 (1H, m), 7,51-7,48 (2H, m), 6,27 (1H, s), 5,89 (1H, m), 5,62 (1H, d, J 6,7Hz), 5,31 (1H, s), 5,19 (1H, d, J 9,8Hz), 5,08 (1H, m), 5,00 (1H, d, J 7,9Hz), 4,90 (1H, m), 4,49 (1H, ddd, J 3,7, 6,1, 10,4Hz), 4,31 (1H, d, J 8,5Hz), 4,17 (1H, d, J 8,5Hz), 3,88-3,86 (2H, m), 3,03 (1H, d, J 3,7Hz), 2,55 (1H, ddd, J 6,7, 9,8, 15,9Hz), 2,30 (1H,

## ES 2 274 579 T3

m), 2,29 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,06 (1H, app d, J 4,9Hz), 1,87 (1H, ddd, J 1,8, 11,0, 14,0Hz), 1,67 (3H, s), 1,58 (1H, s) y 1,09 (6H, s). Anal. calc. para C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>11</sub>: C, 63,15; H, 6,58. Encontrado: C, 61,73; H, 6,45.

### Ejemplo 4

5

#### Acilación selectiva de 10-acil-10-DAB

10-Alloc-7-p-Nitrobenciloxicarbonilo-10-DAB. A una mezcla de 10-alloc-10-DAB (33 mg, 0,53 mmol) y DMAP (19,6 mg, 0,16 mmol, 3 equivalentes) en dicloro metano (4 mL) a 0°C se añadió una solución en diclorometano (1 ml) de cloroformiato de p-nitrobencilo (23 ml, 0,11 mmol, 2 equivalentes) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 h. Se añadió EtOAc (10 ml), y la solución se filtró rápidamente a través de una columna corta de gel de sílice. El gel de sílice se lavó con EtOAc (100 ml) y la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida usando EtOAc:hexanos (1:2) como eluyente y se secó durante una noche a vacío para proporcionar 10-Alloc-7-p-nitrobenciloxicarbonilo-10-DAB en forma de un sólido incoloro: rendimiento, 34 mg (92%).

7-Benciloxicarbonilo bacatin III. A una solución agitada de bacatina III (100 mg, 0,168 mmol) en cloruro de metileno bajo N<sub>2</sub> a temperatura ambiente se añadió 4-dimetilaminopiridina (204 mg, 1,68 mmol) seguida de la adición de cloroformiato de bencílo (240 ml, 1,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de aproximadamente 4 h la reacción se completó. La mezcla se diluyó con EtAOc (10 ml) y se transfirió a un embudo separador que contenía 50 ml de 50% EtAOc/hexanos. La mezcla se lavó bicarbonato de sodio saturado y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó con 20 ml de 50% EtAOc/hexanos. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto se hizo pasar a través de una columna corta para proporcionar 115 mg (95%) de un sólido blanco. PF 245-248°C; [α]<sup>25</sup><sub>D</sub> -60,5°C (C=0,007, CHCl<sub>3</sub>). H<sup>1</sup> RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (d, J=9,6 Hz, 2H, o-benzoato), 7,60-6,8 (m, 8H, benzoato, Bn), 6,45 (s, 1H, H10), 5,63 (d, J=6,9 Hz, 1H, H2b), 5,56 (dd, J=10,6,7,2 Hz, 1H H7), 5,56 (dd, J=18,5,12,0 Hz, 2H, Bn), 4,97 (d, J=10,6,1H, H5), 4,87 (m, 1H, H13), 4,31 (d, J=10,5, 1H, H2Oa), 4,15 (d, J=10,5, 1H, H2Ob), 4,02 (d, J=6,9, 1H, H3), 2,61 (m, 1H, H6a), 2,30 (m, 2H, H14's), 2,29 (s, 3H, 4Ac), 2,18 (s, 3H, 10Ac), 2,15 (br s, 3H, Me18), 2,08 (d, J=5,2 Hz, 130H), 1,94 (m, 1H, 6b), 1,79 (s, 3H, Me19), 1,58 (s, 1H, 10H), 1,14 (s, 3H, Me16), 1,09 (s, 3H, Me17).

7-Aliloxicarbonil-bacatina III. A una solución agitada de bacatina III (30 mg, 0,51 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) bajo N<sub>2</sub> a temperatura ambiente se añadió 4-dimetilaminopiridina (62,3 mg, 0,051 mmol) seguida de la adición de cloroformiato de alilo (54 ml, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se siguió mediante TLC. Después de aproximadamente 1,5 h la reacción se completó. La mezcla se diluyó con EtAOc (5 ml) y se transfirió a un embudo separador que contenía 50 ml de 50% EtAOc/hexanos. La mezcla se lavó bicarbonato de sodio saturado y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó con 10 ml de 50% EtAOc/hexanos. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto se hizo pasar a través de una columna corta para proporcionar 33,1 mg (97%) de un sólido blanco. 7-Aliloxicarbonil-bacatina III. (30 mg, 0,051 mmol) PF 239-244°C; [α]<sup>25</sup><sub>D</sub> -61,5°C (0,01, CHCl<sub>3</sub>) H<sup>1</sup> RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (d, J=8,3 Hz, 2H, o-benzoato), 7,66-7,45 (m, 3H, benzoato), 6,43 (s, 1H, H10), 5,97 (m, 1H, alilo int.), 5,64 (d, J = 7,0 Hz, 1H, H2b), 5,54 (dd, J = 10,5,7,0 Hz, 1H, H7), 5,28 (m, 2H, ext. alilo), 4,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H, H5), 4,87 (m, 1H, H13), 4,67 (m, 2H, CH2alilo), 4,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H2Oa), 4,17 (d, J = 8,5, 1H, H2Ob), 4,02 (d, J = 7,0, 1H, H3), 2,64 (m, 1H, H6a), 2,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H, H14's), 2,29 (s, 3H, 4Ac), 2,16 (s, 3H, 10Ac), 2,15 (br s, 3H, Me18), 2,01 (d, J = 5 Hz, 130H), 1,96 (m, 1H, 6b), 1,81 (s, 3H, Me19), 1,58 (s, 1H, 10H), 1,15 (s, 3H, Me16), 1,02 (s, 3H, Me17).

### Ejemplo 5

50

#### Cetilización selectiva de 10-acil-10-DAB

7-MOP-bacatina III. A una solución de bacatina III (101 mg, 0,172 mmol) en THF (8 ml) a -20°C se añadió 2-metoxipropino (0,66 ml, 6,89 mmol, 40 equivalentes) seguido de la adición de una cantidad catalítica de ácido toluenosulfónico (solución 0,1 M en THF, 43 μl, 0,004 mmol, 0,025 equivalentes) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 3 h. Un análisis por TLC indicó el consumo completo del material de partida y la formación del producto deseado como el único producto principal. Se añadió trietilamina (0,5 ml), y la solución se calentó, se diluyó EtOAc (100 ml) se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida. El residuo se secó a vacío durante una noche para proporcionar 112 mg (99%) de producto en bruto. Una recristalización de producto en bruto en EtOAc/ hexanos proporcionó 105 mg (93%) de 7-MOP-bacatina III en forma de un cristal blanco, PF 181-183°C; H<sup>1</sup> RMN (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1,01 (s, 3 H, Me17), 1,11 (br s, 1 H, 13-OH), 1,28 (s, 3 H, Me16), 1,39, 1,78 (2 s, 6 H, Me<sub>2</sub>CO), 1,62 (s, 1 H, 1-OH), 1,78 (s, 3 H, 10-Ac), 1,92 (s, 3 H, 4-Ac), 2,09 (s, 3 H, Me18), 2,12 (s, 3 H, Me19), 2,14 (ddd, J = 15,0, 10,9, 2,2 Hz, 1 H, H6b), 2,18 (dd, J = 15,6, 9,4 Hz, 1 H, H14b), 2,31 (dd, J = 15,6, 7,0 Hz, 1 H, H14b), 2,97 (s, 3 H, MeO), 3,15 (ddd, J = 15,0, 9,9, 6,7 Hz, 1 H, H6a), 4,08 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H3), 4,24 (m, 1 H, H13), 4,33 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, H2Ob), 4,41 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, H2Oa), 4,78 (dd, J = 10,9, 6,7 Hz, 1 H, H7), 4,97 (dd, J = 9,9, 2,2 Hz, 1 H, H5), 5,95 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H2), 6,79 (s, 1 H, H10), 7,15 (m, 3 H, benzoato, m, p), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 2 H, benzoato, o) ppm. Anal. calc. para C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>O<sub>12</sub>: C, 63,82; H, 7,04. Encontrado: C, 63,72; H, 7,07.

## Ejemplo 6

*Acilación selectiva de 10-acil-10-DAB*

5      **7-Acetyl-10-TES-10-DAB.** A una solución agitada de 10-TES-10DAB (65 mg, 0,98 mmol) en diclorometano (4 ml) a 0°C bajo N<sub>2</sub>. Se añadió DMAP (36 mg, 0,296 mmol, 3 equivalentes) seguido de la adición de anhídrido acético (14 ml, 0,148 mmol, 1,5 equivalentes) la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4,5 horas y el análisis por TLC indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se filtró seguidamente a través una columna corta de gel de sílice, el gel de sílice se lavó con EtOAc (100 ml), y la solución se concentró bajo presión reducida. El 10 residuo se purificó por cromatografía rápida usando EtOAc:hexanos (1:2) como eluyente y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el 7-acetyl-10-TES-10-DAB: rendimiento, 65,7 mg (95%). H<sup>1</sup> RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,61 (m, 6 H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Si), 0,99 (t, J = 7,9, 9 H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Si), 1,08 (s, 3 H, Me17), 1,20 (s, 3 H, Me16), 1,56 (s, 1 H, 1-OH), 1,84 (s, 3 H, Me19), 1,96 (d, J = 4,9 Hz, 1 H, 13-OH), 2,01 (ddd, J = 14,4, 10,5, 2,0 Hz, 1 H, H6b), 2,08 (d, J = 1,2, 3 H, Me18), 2,29 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,29 (s, 3 H, 4-Ac), 2,68 (ddd, J = 14,4, 9,5, 7,3 Hz, 1 H, H6a), 4,08 (d, J = 6,7 Hz, 1 H, H3), 4,18 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H2Ob), 4,32 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H2Oa), 4,43 (d, J = 11,9 Hz, 1 H, CHH'OC(O)), 4,86 (m, 1 H, H13), 4,95 (dd, J = 9,3, 2,0 Hz, 1 H, H5), 4,98 (d, J = 11,9 Hz, 1 H, CHH'OC(O)), 5,33 (s, 1 H, H10), 5,37 (dd, J = 10,5, 7,3 Hz, 1 H, H7), 5,67 (d, J = 6,7 Hz, 1 H, H2), 7,48 (dd, J = 7,9, 7,3 Hz, 2 H, benzoato, m), 7,60 (tt, J = 7,3, 1,2 Hz, 1 H, benzoato, p), 8,11 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 2 H, benzoato, o) ppm.

20     **7-Troc-10-TES-10-DAB.** A una mezcla de 10-TES-10DAB (40 mg, 0,61 mmol) y DMAP (72 mg, 0,61 mmol, 10 equivalentes) en declorometano (2 ml) se añadió cloroformiato de tricloroetilo (24 ml, 0,184 mmol, 3 equivalentes) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se verificó mediante análisis por TLC. Después de 0,5 h, el análisis TLC indicó la desaparición de 10-TES-10-DAB y la formación del producto como la única mancha principal. Se añadió metanol (5 ml) y la solución se filtró rápidamente a través de una 25 columna corta de sílice. El gel de sílice se lavó con EtOAc (100 ml), y la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida usando EtOAc: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:10) como eluyente y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el 7-Troc-10-TES-10-DAB en forma de un sólido blanco: rendimiento, 49 mg (97%); H<sup>1</sup> RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,61 (m, 6 H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Si), 0,99 (t, J = 7,9, 9 H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Si), 1,08 (s, 3 H, Me17), 1,20 (s, 3 H, Me16), 1,56 (s, 1 H, 1-OH), 1,84 (s, 3 H, Me19), 1,96 (d, J = 4,9 Hz, 1 H, 13-OH), 2,01 (ddd, J = 14,4, 10,5, 2,0 Hz, 1 H, H6b), 2,08 (d, J = 1,2, 3 H, Me18), 2,29 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,29 (s, 3 H, 4-Ac), 2,68 (ddd, J = 14,4, 9,5, 7,3 Hz, 1 H, H6a), 4,08 (d, J = 6,7 Hz, 1 H, H3), 4,18 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H2Ob), 4,32 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H2Oa), 4,43 (d, J = 11,9 Hz, 1 H, CHH'OC(O)), 4,86 (m, 1 H, H13), 4,95 (dd, J = 9,3, 2,0 Hz, 1 H, H5), 4,98 (d, J = 11,9 Hz, 1 H, CHH'OC(O)), 5,33 (s, 1 H, H10), 5,37 (dd, J = 10,5, 7,3 Hz, 1 H, H7), 5,67 (d, J = 6,7 Hz, 1 H, H2), 7,48 (dd, J = 7,9, 7,3 Hz, 2 H, benzoato, m), 7,60 (tt, J = 7,3, 1,2 Hz, 1 H, benzoato, p), 8,11 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 2 H, benzoato, o) ppm.

35     **7-p-Nitrobencilocarbonilo-10-TES-10-DAB.** A una mezcla de 10-TES-10DAB (40 mg, 0,61 mmol) y DMAP (72 mg, 0,61 mmol, 10 equivalentes) en decloroformo seco (2 ml) se añadió cloroformiato de p-nitribencilo (131 ml, 0,61 mmol, 10 equivalentes) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y el progreso de la reacción 40 se verificó mediante análisis por TLC. Después de 45 minutos, el análisis TLC indicó la desaparición casi completa de 10-TES-10-DAB y la formación del producto como la única mancha principal. Se añadió metanol (10 ml) y la solución se filtró rápidamente a través de una columna corta de sílice. El gel de sílice se lavó con EtOAc (100 ml), y la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida usando EtOAc: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:10) como eluyente y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el 7-p-nitrobencilocicarbonilo-10-TES-45 10-DAB en forma de un sólido blanco: rendimiento, 48,3 mg (95%); H<sup>1</sup> RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,60 (m, 6 H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Si), 0,95 (t, J = 7,9, 9 H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Si), 1,08 (s, 3 H, Me17), 1,19 (s, 3 H, Me16), 1,55 (s, 1 H, 1-OH), 1,83 (s, 3 H, Me19), 1,93 (ddd, J = 14,3, 10,4, 2,2 Hz, 1 H, H6b), 1,96 (d, J = 4,9 Hz, 1 H, 13-OH), 2,09 (d, J = 1,2, 3 H, Me18), 2,29 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,29 (s, 3 H, 4-Ac), 2,65 (ddd, J = 14,3, 9,3, 7,3 Hz, 1 H, H6a), 4,08 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H3), 4,18 (d, J = 8,6 Hz, 1 H, H2Ob), 4,31 (d, J = 8,6 Hz, 1 H, H2Oa), 4,86 (m, 1 H, H13), 4,95 (dd, J = 9,3, 2,2 Hz, 1 H, H5), 5,06 (d, J = 13,4 Hz, 1 H, CHH'OC(O)), 5,31 (d, J = 13,4 Hz, 1 H, CHH'OC(O)), 5,33 (s, 1 H, H10), 5,36 (dd, J = 10,4, 7,3 Hz, 1 H, H7), 5,66 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H2), 7,48 (dd, J = 7,4, 7,3 Hz, 2 H, benzoato, m), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 2 H, NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,59 (tt, J = 7,3, 1,2 Hz, 1 H, benzoato, p), 8,12 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 2 H, benzoato, o), 8,23 (d, J = 8,9 Hz, 2 H, NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) ppm.

55     **7-Cbz-10-TES-10-DAB.** A una mezcla de 10-TES-10-DAB (40 mg, 0,61 mmol) y DMAP (440 mg, 3,64 mmol, 60 equivalentes) en decloroformo seco (2 ml) se añadieron lentamente cuatro partes alícuotas iguales de cloroformiato de bencilo (4 x 130 ml, 3,64 mmol, 60 equivalentes) a través de una jeringuilla en un intervalo de 10 minutos bajo N<sub>2</sub> durante un periodo de 40 minutos. La mezcla de reacción se agitó seguidamente a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se verificó mediante análisis por TLC. Después de 2 h, el análisis TLC indicó la desaparición 60 casi completa de 10-TES-10-DAB y la formación del producto como la única mancha principal; Se añadió metanol (10 ml) y la solución se vertió en acetato de etilo (100 ml) se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y salmuera. La solución se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida usando EtOAc: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:10) como eluyente y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el 7-Cbz-10-TES-10-DAB en forma de un sólido blanco: rendimiento, 45 mg (93%); H<sup>1</sup> RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,62 (m, 6 H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Si), 0,97 (t, J = 7,9, 9 H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Si), 1,07 (s, 3 H, Me17), 1,20 (s, 3 H, Me16), 1,55 (s, 1 H, 1-OH), 1,81 (s, 3 H, Me19), 1,91 (ddd, J = 14,3, 10,5, 2,1 Hz, 1 H, H6b), 1,96 (d, J = 4,9 Hz, 1 H, 13-OH), 2,10 (d, J = 1,2, 3 H, Me18), 2,28 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,28 (s, 3 H, 4-Ac), 2,64 (ddd, J = 14,3, 9,5, 7,3 Hz, 1 H, H6a), 4,08 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H3), 4,17 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H2Ob), 4,30 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H2Oa), 4,86

# ES 2 274 579 T3

(m, 1 H, H13), 4,95 (dd, J = 9,5, 2,1 Hz, 1 H, H5), 5,01 (d, J = 12,2 Hz, 1 H, CHH'OC(O)), 5,24 (d, J = 12,2 Hz, 1 H, CHH'OC(O)), 5,34 (s, 1 H, H10), 5,37 (dd, J = 10,5, 7,3 Hz, 1 H, H7), 5,65 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H2), 7,32-7,37 (m, 5 H, PhCH<sub>2</sub>O), 7,47 (dd, J = 8,3, 7,3 Hz, 2 H, benzoato, m), 7,59 (tt, J = 7,3, 1,3 Hz, 1 H, benzoato, p), 8,12 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 2 H, benzoato, o) ppm.

5

## Ejemplo 7

### Silicación selectiva de 10-acil-10-DAB

- 10      **7-Dimetilisopropilsilil bacatina III.** A una solución agitada de bacatina III (30 mg, 0,051 mmol) en piridina (6 ml) a 0°C bajo N<sub>2</sub>. Se añadió clorodimetil-isopropilsilano (160  $\mu$ l, 1,02 mmol). La mezcla reacción se agitó a esa temperatura y el progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Despues de aproximadamente un 1,5 h, la reacción se completó. Se añadió acetato de etilo (5 ml) y la solución se transfirió a un embudo separador que contenía 50 ml de 50% de EtOAc/Hexanos. La mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con 10 ml de 50% de EtOAc/hexanos y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto se hizo pasar a través de una columna corta de gel de sílice para proporcionar 33,9 mg (97%) de un sólido blanco, PF 204-207°C;  $[\alpha]^{25}_D$  -58,6°C (0,009, CHCl<sub>3</sub>). H<sup>1</sup> RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,10 (d, J = 8, 4Hz, 2H, o-benzoato), 7,60-7,20 (m, 3H, benzoato), 6,4 (s, 1H, H10), 5,64 (d,J = 7, 1Hz, 1H, H2b), 4,95 (d, J = 4, 9Hz, 1H, H5), 4,84 (m, 1H, H13), 4,44 (dd, J = 10,4, 6,8 Hz, 1H, H7), 4,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H2Oa), 4,14 (d, J=8,3 Hz, 1H, H2Ob), 4,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H3), 2,49 (m, 1H, H6a), 2,23 (m, 2H, H14's), 2,28 (s, 3H, 4Ac), 2,18 (br s, 3H, Me 18), 2,17 (s, 3H, 10Ac), 2,01 (d, J=5,0 Hz, 13 OH), 1,86 (m, 1H, 6b), 1,69 (s, 311, Me19), 1,61 (s, 1H,10H), 1,20 (s, 311,Me16), 1,05 (s, 3H, Me17), 0,87 (d, J=7,1 Hz, 6H,i-pr), 0,73 (m, 1H, i-pr), 0,09 (s, 6H, Me2Si).
- 25      **7-Dimetilfenilsilil-bacatina III.** A una solución agitada de bacatina III (20 mg, 0,034 mmol) en THF (1,25 ml) a -10°C bajo N<sub>2</sub>. Se añadió clorodimetilfenil-silano (68  $\mu$ l, 0,41 mmol) seguido de la adición de piridina (250 ml, 3,1 mmol). La mezcla reacción se agitó a esa temperatura y el progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Despues de aproximadamente una 1 hora, la reacción se completó. Se añadió acetato de etilo (5 ml) y la solución se transfirió a un embudo separador que contenía 30 ml de 50% de EtOAc/Hexanos. La mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con 10 ml de 50% de EtOAc/hexanos y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto se hizo pasar a través de una columna corta de gel de sílice para proporcionar 24,1 mg (98%) de un sólido blanco, PF 210-213°C;  $[\alpha]^{25}_D$  -58,3°C (0,005, CHCl<sub>3</sub>) H<sup>1</sup> RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H, o-benzoato), 7,627,25 (m, 8H, benzoato, fenilo), 6,42 (s, 1H, H10), 5,64 (d, J = 6,9Hz, 1H, H2b), 4,84 (m, 1H, H5), 4,81 (m, 1H, H13), 4,46 (dd, J = 10,6, 6,9 Hz, 1H, H7), 4,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H2Oa), 4,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H2Ob), 3,85 (d, J = 6,9 Hz, 1H, H3), 2,34 (m, 1H, H6a), 2,26 (d, J = 8 Hz, 2H, H14's), 2,24 (s, 3H, 4Ac), 2,15 (s, 3H, 10Ac), 2,02 (br d, J = 1 Hz,3H, Me 18), 1,93 (d, J = 5 Hz, 1H, 13OH), 1,77 (m, 1H, 6b), 1,72 (s, 311, Me19), 1,59 (s, 1H, 10H), 1,20 (s, 3H, Me16), 1,05 (s, 3H, Me17), 0,446 (s, 3H, Me Si), 0,335 (s, 3H, Me Si).
- 40      **7-Dimetilfenilsilil-10-propionil-10-DAB.** A una solución agitada de 10-propionil-10-DAB (0,200 g, 0,033 mmol) en THF (12 ml) a -10°C bajo se añadió clorodimetilfenil-silano (0,668 ml, 4,00 mmol) seguido de piridina gota a gota (2,48 ml, 30,64 mmol). La reacción se agitó durante 90 minutos. Se añadió acetato de etilo (20 ml) y la solución se transfirió a un embudo separador que contenía 100 ml de 50% de EtOAc/Hexanos. La mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con 10 ml de 50% de EtOAc/hexanos (30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El sólido en bruto se purificó seguidamente mediante cromatografía de columna rápida usando 50% de EtOAc/ hexano como eluyente para proporcionar 7-dimetilfenilsilil-10-propionil-10-DAB (0,242 g, 99%) en forma de un sólido. H<sup>1</sup> RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,34, 0,45 (2 s, 6 H, Me<sub>2</sub>Si), 1,05 (s, 3 H, Me17), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1,21 (s, 3 H, Me16), 1,60 (s, 1 H, 1-OH), 1,72 (s, 3 H, Me19), 1,78 (ddd, J = 14,5, 10,0, 2,0 Hz, 1 H, H6b), 2,04 (m, 1 H, 13-OH), 2,05 (s, 3 H, Me18), 2,27 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,25 (s, 3 H, 4-Ac), 2,34 (ddd, J = 14,5, 9,5, 7,0 Hz, 1 H, H6a), 2,42, 2,49 (2 dq, J = 16,5, 7,5 Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3,87 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, H3), 4,14 (d, J = 8,0 Hz, 1 H, H2Ob), 4,27 (d, J = 8,0 Hz, 1 H, H2Oa), 4,47 (dd, J = 10,0, 7,0 Hz, 1 H, H7), 4,82 (m, 1 H, H13), 4,85 (dd, J = 9,5, 2,0 Hz, 1 H, H5), 5,64 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, H2), 6,44 (s, 1 H, H10), 7,32-7,36, 7,55-7,57 (2 m, 5 H, PhSi), 7,46 (m, 2 H, benzoato, m), 7,59 (m, 1 H, benzoato, p), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 2 H, benzoato, o) ppm.
- 55      **7-Dimetilfenilsilil-10-ciclopropanocarbonil-10-DAB.** A una solución de 10-ciclopropanocarbonil-10-DAB (680 mg, 1,1 mmol) en THF (25 ml) se añadió con agitación priridina (3,5 ml) y seguidamente clorodimetilfenil-silano (1,8 ml, 11 mmol) a -10°C N<sub>2</sub> bajo. La solución se agitó hasta que la reacción se completó. Seguidamente se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml). La mezcla se extrajo EtOAc (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml) se secaron y se filtraron: La concentración del filtrado a vacío seguido de cromatografía rápida (hexano: EtOAc, 4:1) proporcionó 7-dimetil-fenilsilil-10-ciclopropano-carbonil-10-DA (816 g, ~100%). H<sup>1</sup> RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,32, 0,43 (2 s, 6 H, Me<sub>2</sub>Si), 0,91, 1,00, 1,17 (3 m, 5 H, ciclopropilo), 1,07 (s, 3 H, Me17), 1,21 (s, 3 H, Me16), 1,73 (s, 3 H, Me19), 1,74 (s, 1 H, 1-OH), 1,78 (ddd, J = 14,4, 10,5, 2,1 Hz, 1 H, H6b), 2,04 (m, 1 H, 13-OH), 2,05 (d, J = 1,5 Hz, 3 H, Me18), 2,24 (s, 3 H, 4-Ac), 2,26 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,34 (ddd, J = 14,4, 9,5, 6,7 Hz, 1 H, H6a), 3,87 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H3), 4,15 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H2Ob), 4,26 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H2Oa), 4,46 (dd, J = 10,5, 6,7 Hz, 1 H, H7), 4,82 (m, 1 H, H13), 4,85 (dd, J = 9,5, 2,1 Hz, 1 H, H5), 5,65 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H2), 6,44 (s, 1 H, H10), 7,32-7,36, 7,55-7,57 (2 m, 5 H, PhSi), 7,46 (m, 2 H, benzoato, m), 7,59 (m, 1 H, benzoato, p), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 2 H, benzoato, o) ppm.

# ES 2 274 579 T3

## Ejemplo 8

5 *7-p-Nitrobencilocicarbonilo-10-DAB.* A una solución en THF (1 ml) de 10-alloc-7-p-nitrobencilocicarbonil-10-DAB (34 mg, 0,048 mmol) a temperatura ambiente se añadió una solución en THF (1 ml) de ácido fórmico (19 ml, 0,48 mmol, 10 equivalentes) y butilamina (47 ml, 0,48 mmol, 10 equivalentes) seguido de la adición del Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió EtOAc (100 ml), y la solución se filtró rápidamente a través de una columna corta de gel sílice. El gel de sílice se lavó con EtOAc (100 ml) y la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna rápida usando EtOAc:hexanos (1:2) como eluyente y se secó a vacío para proporcionar 7-p-Nitrobencilocicarbonil-10-DAB en forma 10 de un sólido incoloro: Rendimiento, 28 mg (93%). [α]<sup>25</sup><sub>D</sub> -38° (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,48); H<sup>1</sup> RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,06 (s, 3 H, Me16), 1,09 (s, 3 H, Me17), 1,55 (s, 1 H, 1-OH), 1,86 (s, 3 H, Me19), 2,01 (ddd, J = 14,4, 10,7, 2,0 Hz, 1 H, H6b), 2,03 (d, J = 5,1 Hz, 1 H, 13-OH), 2,09 (d, J = 1,3, 3 H, Me18), 2,28 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,30 (s, 3 H, 4-Ac), 2,62 (ddd, J = 14,4, 9,5, 7,3 Hz, 1 H, H6a), 3,89 (d, J = 2,0 Hz, 1 H, 10-OH), 4,08 (d, J = 6,9 Hz, 1 H, H3), 4,20 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H2Ob), 4,34 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H2Oa), 4,88 (m, 1 H, H13), 4,96 (dd, J = 9,5, 2,0 Hz, 1 H, H5), 5,19 (d, J = 13,3, 1H, CHH'OC(O)), 5,26 (d, J = 13,3, 1 H, CHH'OC(O)), 5,36 (dd, J = 10,7, 7,3 Hz, 1 H, H7), 5,40 (d, J = 2,0 Hz, 1 H, H10), 5,64 (d, J = 6,9 Hz, 1 H, H2), 7,48 (dd, J = 8,1, 7,5 Hz, 2 H, benzoato, m), 7,52 (d, J = 8,7, 2 H, NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,61 (tt, J = 7,5, 1,3 Hz, 1 H, benzoato, p), 8,10 (d, J = 8,1, 1,3 Hz, 2 H, benzoato, o), 8,26 (d, J = 8,7, 2 H, NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) ppm. C<sup>13</sup> RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,5 (Me(19)), 14,6 (Me(18)), 19,4 (4-Ac), 22,2, 26,4 (Me16, Me17), 33,2 (C(6)), 38,7 (C(14)), 42,4 (C(15)), 46,5 (C(3)), 56,5 (C(8)), 67,9, 68,3 (C(13), OCH<sub>2</sub>Ph-NO<sub>2</sub>-p), 74,7, 75,2, 76,8 (C(7), C(2), C(10), C(20)), 78,8 (C(1)), 80,4 (C(4)), 83,6 (C(5)), 124,1, 128,4, 128,9, 130,3, 133,9 (OCH<sub>2</sub>Ph-NO<sub>2</sub>-p, benzoato), 35,0 (C(11)), 142,4, 143,0 (OCH<sub>2</sub>Ph-NO<sub>2</sub>-p, C(12)), 154,2 (OC(O)O), 167,3 (benzoato), 171,1 (4-Ac), 211,6 (C(9)) ppm.

## Ejemplo 9

25 *Esterificación selectiva del hidroxilo de C-10 de 10-DAB usando la reacción catalítica DyCl<sub>3</sub>:* Una solución de anhídrido butílico (0,55 mmol) en THF (1,32 mmol) se añadió, bajo una atmósfera de nitrógeno a una mezcla sólida de 10-DAB (30 mg, 0,055 mmol) y DyCl<sub>3</sub> (1,3 mg, 10% en moles de 10-DAB). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente hasta que se estimó completada mediante TLC (2:1 EtOAc/hexano). La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó tres veces con solución saturada de NaHO<sub>3</sub>. Los líquidos de lavado de bicarbonato combinados se extrajeron tres veces con EtOAc, y estas fases orgánicas combinadas se secaron a (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se trituró con hexanos y los líquidos madres se separaron por decantación. Una cristalización EtOAc/Hexanos produjo 10-Butidril-10-DAB igual al aislado a partir de la reacción catalizada por CeCl<sub>3</sub>.

## Ejemplo 10

35 *Esterificación selectiva del hidroxilo de C-10 de 10-DAB usando la reacción catalítica YbCl<sub>3</sub>:* Una solución de anhídrido butílico (0,55 mmol) en THF (1,32 mmol) se añadió, bajo una atmósfera de nitrógeno a una mezcla sólida de 10-DAB (30 mg, 0,055 mmol) y YbCl<sub>3</sub> (1,3 mg, 10% en moles de 10-DAB). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente hasta que se estimó completada mediante TLC (2:1 EtOAc/hexano). La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó tres veces con solución saturada de NaHO<sub>3</sub>. Los líquidos de lavado de bicarbonato combinados se extrajeron tres veces con EtOAc, y estas fases orgánicas combinadas se secaron a (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se trituró con hexanos y los líquidos madres se separaron por decantación. Una cristalización EtOAc/Hexanos produjo 10-Butiril-10-DAB igual al aislado a partir de la reacción catalizada por CeCl<sub>3</sub>.

45 Teniendo en cuenta lo que antecede, se observará que se consiguen los diversos objetivos de la invención.

50 Como se podrían hacer diversos cambios en las composiciones anteriores sin apartarse del alcance de la invención, está previsto que toda la materia contenida en la descripción anterior se interprete como ilustrativa y no en un sentido limitativo.

## REIVINDICACIONES

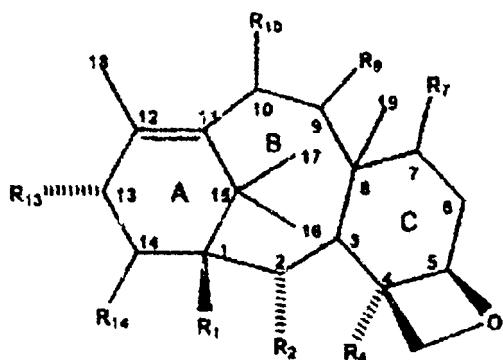
1. Un procedimiento para la acilación de un grupo hidroxi en C(10) de un taxano, en que el procedimiento comprende

5       tratar el taxano con un agente de acilación de anhídrido en una mezcla de reacción que contiene menos de un equivalente de una base para cada equivalente de taxano para formar un taxano acilado en C(10), en que el taxano acilado en C(10) comprende un sustituyente hidroxi en C(13), de óxido metálico o de óxido de amonio y el procedimiento comprende adicionalmente la etapa de esterificar el taxano acilado en C(10) tratando el taxano acilado en C(10) con un precursor de cadenas laterales seleccionado entre  $\beta$ -lactamas, oxazolinas, ácidos oxazolidinó-carboxílicos, anhídridos de ácidos oxazolidinó-carboxílicos y derivados de isoserina.

10      2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el taxano tiene grupos hidroxi en C(7) y C(10) y el agente de acilación reacciona selectivamente con el grupo hidroxi en C(10).

15      3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el taxano reaccionado con el agente de acilación es 10-desacetil-bacatina III.

20      4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el taxano tiene la estructura:



25      en la cual

30      M es un metal o comprende amonio;

35      R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxi, hidroxi protegido, o junto con R<sub>14</sub> o R<sub>2</sub> forma un carbonato;

40      R<sub>2</sub> es ceto, -OT<sub>2</sub>, aciloxi o junto con R<sub>1</sub> forma un carbonato;

45      R<sub>4</sub> es -OT<sub>4</sub> o aciloxi;

50      R<sub>7</sub> es hidrógeno, halógeno, -OT<sub>7</sub>, -OCOZ<sub>7</sub> o -OCOOZ<sub>7</sub>;

55      R<sub>9</sub> es hidrógeno, ceto, -OT<sub>9</sub>, -OCOZ<sub>9</sub> O -OCOOZ<sub>9</sub>;

60      R<sub>10</sub> es hidroxi;

65      R<sub>13</sub> es hidroxi o MO<sup>-</sup>;

70      R<sub>14</sub> es hidrógeno, -OT<sub>14</sub>, aciloxi, o junto con R<sub>1</sub> forma un carbonato;

75      T<sub>2</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>9</sub>, y T<sub>14</sub> son independientemente hidrógeno o un grupo protector de hidroxi.

80      X<sub>1</sub> es -OX<sub>6</sub>, -SX<sub>7</sub>, o -NX<sub>8</sub>X<sub>9</sub>;

85      X<sub>2</sub> es hidrógeno, hidrocábilo, hidrocábilo sustituido o heteroarilo;

90      X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> son independientemente hidrógeno, hidrocábilo, hidrocábilo sustituido o heteroarilo;

95      X<sub>5</sub> es -X<sub>10</sub>, -OX<sub>10</sub>, -SX<sub>10</sub>, -NX<sub>8</sub>X<sub>10</sub>, o -SO<sub>2</sub>X<sub>11</sub>;

100     X<sub>6</sub> es hidrocábilo, hidrocábilo sustituido, heteroarilo, un grupo protector de hidroxi o un grupo funcional que aumenta la solubilidad en agua del derivado de taxano;

# ES 2 274 579 T3

X<sub>7</sub> es hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, heteroarilo o un grupo protector de sulfhidrilo;

X<sub>8</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;

5 X<sub>9</sub> es un grupo protector de amino;

X<sub>10</sub> es hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o heteroarilo;

10 X<sub>11</sub> es hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, heteroarilo, -OX<sub>10</sub> o -NX<sub>8</sub>X<sub>14</sub>; y

X<sub>14</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o heteroarilo.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el cual

15 M es un metal o comprende amonio;

R<sub>1</sub> es hidroxi, o junto con R<sub>14</sub> o R<sub>2</sub> forma un carbonato;

20 R<sub>2</sub> es -OCOZ<sub>2</sub>, -COOZ<sub>2</sub>, o junto con R<sub>1</sub> forma un carbonato;

R<sub>4</sub> es -OCOZ<sub>4</sub>;

R<sub>9</sub> es hidrógeno O ceto;

25 R<sub>13</sub> es hidroxi o MO-;

R<sub>14</sub> es hidrógeno, hidroxi, hidroxi protegido o junto con R<sub>1</sub> forma un carbonato;

30 X<sub>1</sub> es -OX<sub>6</sub> o -NX<sub>8</sub>X<sub>9</sub>;

X<sub>2</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;

X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o heteroarilo;

35 X<sub>5</sub> es -X<sub>10</sub>, -OX<sub>10</sub> o -NX<sub>8</sub>X<sub>10</sub>;

X<sub>6</sub> es un grupo protector de hidroxi;

40 X<sub>8</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;

X<sub>9</sub> es un grupo protector de amino;

45 X<sub>10</sub> es hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o heteroarilo; y

Z<sub>2</sub> y Z<sub>4</sub> son independientemente hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o heteroarilo.

6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la mezcla de reacción contiene un ácido de Lewis.

50 7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que el ácido de Lewis se selecciona entre los haluros o triflatos de elementos del grupo IB, IIB, IIIB, IVB, VB, VIII, IIIA, IVA, lantánidos y actínidos.

8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que el ácido de Lewis se selecciona entre cloruro de zinc, cloruro estánnico, tricloruro cerio, cloruro cuproso y cloruro de lantano, tricloruro de disprosio y tricloruro de iterbio.

55 9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el taxano acilado en C(10) comprende un grupo hidroxi en C(7) y el procedimiento comprende adicionalmente tratar el taxano acilado en C(10) con un agente silitante para similar el grupo hidroxi en C(7).

60 10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el taxano acilado en C(10) comprende un grupo hidroxi en C(7) y el procedimiento comprende adicionalmente tratar el taxano acilado en C(10) con un agente acilación para acilar el grupo hidroxi en C(7).

65 11. Un procedimiento según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que el taxano acilado en C(10) es bacatina III.