



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 703**

51 Int. Cl.:
C07D 303/38 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01918544 .6**
96 Fecha de presentación : **12.03.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1265878**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.12.2002**

54 Título: **Procedimiento de preparación de análogos de epotilona y compuestos intermedios.**

30 Prioridad: **20.03.2000 US 528526**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.11.2011

73 Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
Lawrenceville-Princeton Road
P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72 Inventor/es: **Li, Wen, Sen;**
Thornton, John, E.;
Guo, Zhenrong y
Swaminathan, Shankar

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 367 703 T3

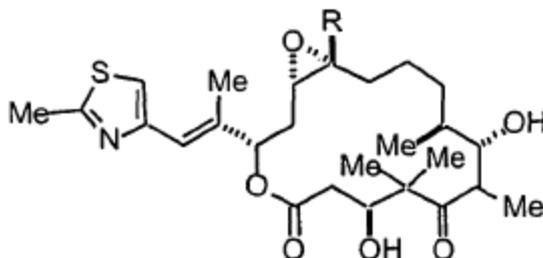
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 preparación de análogos de epotilona y compuestos intermedios

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de ciertos análogos de epotilona, incluyendo nuevos productos intermedios, que se caracteriza por un rendimiento considerablemente mejorado.

- 5 Las epotilonas son compuestos macrólidos que encuentran utilidad en el campo farmacéutico. Por ejemplo, puede encontrarse que las epotilonas A y B que tienen las estructuras:



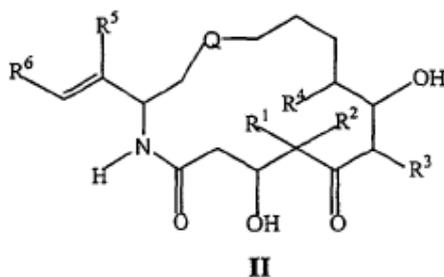
epotilona A R=H

epotilona B R=Me

- 10 ejercen efectos estabilizadores de microtúbulos similares al paclitaxel (Taxol®) y, por lo tanto, una actividad citotóxica contra células que proliferan rápidamente, tales como, por ejemplo, células tumorales u otra enfermedad celular hiperproliferativa, véase Hofle, G., et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 35, N° 13/14, 1567-1569 (1996); Documento WO93/10121, publicado el 27 de mayo de 1993, y documento W097/19086, publicado el 29 de mayo de 1997.

Los derivados y los análogos de las epotilonas A y B han sido sintetizados y pueden ser usados para tratar una diversidad de cánceres y otras enfermedades proliferativas anormales. Dichos análogos se divulgan en Hofle et al., Id.; Nicolaou, K.C., et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 36, N° 19, 2097-2103 (1997), y Su, D.-S., et al., Angew. Chem. Int. Ed. Ing. vol. 36, N° 19, 2093-2097 (1997).

- 15 Los análogos de las epotilonas que se ha encontrado que tienen una actividad ventajosa están representados por la estructura siguiente

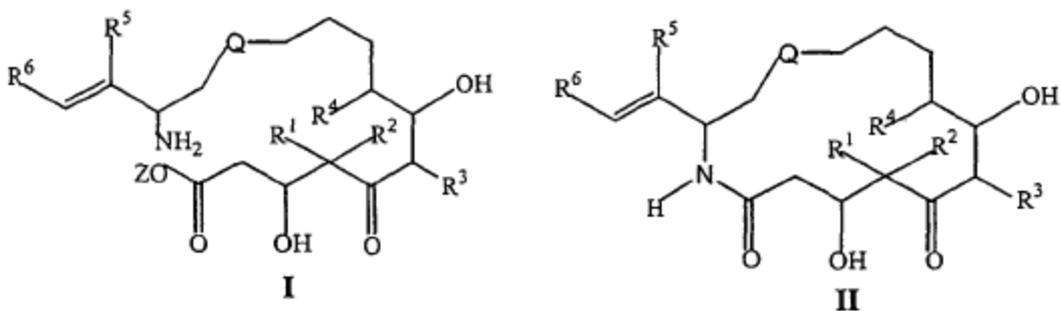


II

- 20 en la que Q, y R¹ a R⁶ tienen los significados proporcionados más abajo, en la presente memoria.

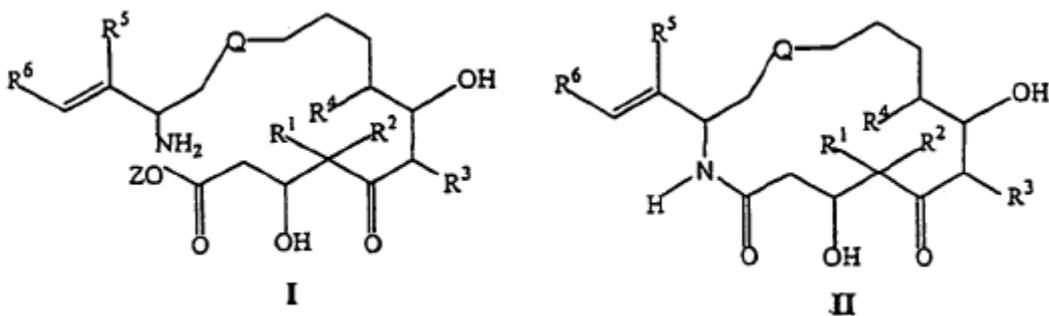
Según la presente invención, se proporciona una síntesis mejorada para estos análogos, que implica nuevos productos intermedios.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos representados por las fórmulas I y II, en las que Q, Z, y R¹ a R⁶ son tal como se definen a continuación.

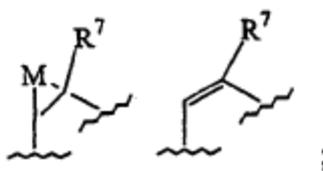


5 Los compuestos representados por la fórmula I son nuevos productos intermedios para la preparación de análogos de epotilona que son útiles en el tratamiento de una diversidad de cánceres y otras enfermedades proliferativas anormales. Los compuestos representados por la fórmula I pueden ser utilizados para preparar análogos de epotilona representados por la fórmula II, que son útiles como agentes anti-cancerígenos.

10 El procedimiento de la presente invención proporciona una síntesis ventajosa para los compuestos representados por la fórmula II, incluyendo la preparación de nuevos compuestos intermedios de epotilona, con anillo abierto, representados por la fórmula I.



15 Tal como se usa en las fórmulas I y II, y a lo largo de la especificación, el significado del símbolo Q es:



M es seleccionado de entre el grupo consistente en oxígeno, azufre, NR^8 y CR^9R^{10} ;

Z es seleccionado de entre los grupos consistentes en tetraalquilamonio, tetraarilamonio, tetraaralquilamonio y benciltrietilamonio;

20 R^1 - R^5 , R^7 y R^{11} - R^{15} son seleccionados de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido y heterociclo, y en la que R^1 y R^2 son alquilo, y pueden unirse para formar un cicloalquilo;

R^6 es seleccionado de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, heterociclo y heterociclo sustituido;

R^8 es seleccionado de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, $R^{11}C=O$, $R^{12}OC=O$ y $R^{13}SO_2$;

25 R^9 y R^{10} son seleccionados de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heterociclo, hidroxilo, $R^{14}C=O$ y $R^{15}OC=O$.

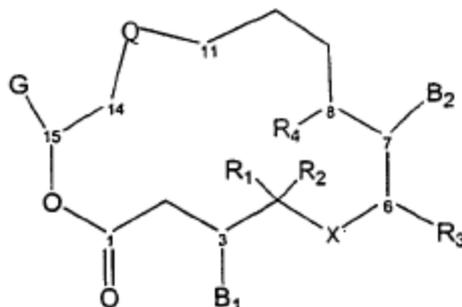
El procedimiento de la presente invención es ventajoso en el sentido de que sólo se requieren dos etapas para preparar

los análogos de epotilona a partir del material de partida de epotilona, por ejemplo, epotilona B. Dos ventajas distintas adicionales del procedimiento de la presente invención son que los rendimientos de los compuestos cristalizados representados por la fórmula II son considerablemente mayores que los conseguidos previamente utilizando el ácido libre del compuesto representado por la fórmula I, como compuesto intermedio, y el hecho de que la preparación del producto intermedio puede mejorarse realizándola en una sola etapa. Una ventaja adicional de este procedimiento es que el mismo puede progresar a partir del material de partida de epotilona a la epotilona representada por la fórmula II, sin necesidad de aislar y purificar un producto intermedio. Las personas con conocimientos en la materia reconocerán inmediatamente los beneficios económicos de dicho procedimiento.

Definiciones

A continuación se exponen las definiciones de varios términos usados en la presente memoria para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos según se utilizan a lo largo de la presente especificación, a menos que se limite en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo mayor.

El término "epotilona", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que contienen un núcleo de epotilona y un grupo cadena lateral, tal como se define en la presente memoria. La expresión "núcleo de epotilona", tal como se usa en la presente memoria, significa una fracción que contiene la estructura núcleo (mostrándose la numeración de las posiciones del sistema anillo usada en la presente memoria):



en la que los sustituyentes son tal como se definen en la presente memoria, y en la que

X es seleccionado de entre el grupo consistente en C=O, CH₂ y CHOR¹⁹;

B¹ y B² son seleccionados de entre el grupo consistente en OR²⁰ y OCOR²¹;

R¹⁹ y B²⁰ son seleccionados de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, trialquilsililo, alquildiarilsililo y dialquilarilsililo; y

R²¹ es seleccionado de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo y heterociclo.

La expresión "grupo cadena lateral" se refiere a G sustituyente, según se define por la siguiente fórmula



en la que

A es alqueniilo, opcionalmente sustituido;

Y es un sistema anillo, opcionalmente sustituido, que contiene de uno a tres anillos y al menos un doble enlace carbono-carbono en al menos un anillo; y

m es cero o 1.

El término "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo saturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 7 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo, opcionalmente sustituidos, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido, por ejemplo, por uno a cuatro sustituyentes, tales como halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi, cicloalcoxi, heterociclooxi, oxo, alcanilo, arilo, ariloxi, aralquilo, alcaniloiloxi, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, amino disustituido en el que

los dos sustituyentes en el grupo amino son seleccionados de entre alquilo, arilo y aralquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamido (por ejemplo, SO_2NH_2), sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo (por ejemplo, CONH_2), carbamilo sustituido (por ejemplo, alquilo CONH, arilo CONH, aralquilo CONH o casos en los que hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionados de entre alquilo, arilo o aralquilo), alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido guanidino, y heterociclos, tales como, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares. Cuando, tal como se ha señalado anteriormente, los propios sustituyentes son sustituidos adicionalmente, dichos sustituyentes adicionales son seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxi, arilo y aralquilo. Las definiciones proporcionadas en la presente memoria para alquilo y alquilo sustituido se aplican también a la porción alquilo de los grupos alcoxi.

El término "alqueno" se refiere a grupos de hidrocarburos alifáticos insaturados, opcionalmente sustituidos, que tienen de uno a nueve átomos de carbono y uno o más dobles enlaces. Los sustituyentes pueden incluir uno o más grupos sustituyentes, tal como se ha descrito anteriormente para el alquilo sustituido.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. La expresión "sistema anillo" se refiere a un sistema anillo, opcionalmente sustituido, que contiene de uno a tres anillos y al menos un doble enlace carbono-carbono en al menos un anillo. Los sistemas anillo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, un arilo o un sistema anillo heterocíclico, parcial o totalmente insaturado, que puede ser opcionalmente sustituido.

El término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburos aromáticos, monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción anillo, por ejemplo, grupos fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido a una entidad mayor a través de un grupo alquilo, tal como bencilo.

El término "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido, por ejemplo, por uno a cuatro sustituyentes tales como alquilo, alquilo sustituido, halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclooxi, alcanoilo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxicarbonilo, alquiltiono, ariltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxi y similares. El sustituyente puede ser sustituido adicionalmente por uno o más miembros seleccionados de entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, arilo y aralquilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a sistemas anillo cíclicos de hidrocarburos, saturados, opcionalmente sustituidos, que contienen preferentemente de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 carbonos por anillo, que puede ser fusionados adicionalmente con un anillo $\text{C}_3\text{-C}_7$ carbocíclico. Los grupos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, y adamantilo. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más grupos alquilo, tal como se ha descrito anteriormente, o uno o más de los grupos descritos anteriormente como sustituyentes para los grupos alquilo.

Los términos "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclo" se refieren a un grupo cíclico, aromático o no aromático, parcialmente saturado o totalmente saturado, opcionalmente sustituido, por ejemplo, que es un sistema anillo monocíclico de 4-7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser también opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden ser también opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono.

Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperacínilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxazepínilo, azepínilo, 4 piperidonilo, piridilo, N-oxo-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, tetrahidrotiopirranilo sulfona, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, tiomorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1, 1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiranilo, triazinilo y triazolilo.

Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinilo-N-óxido, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c] piridinilo, furo[3,1-b] piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), benzisotiazolilo, benzisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotiopirranilo, benzotriazolilo, benzopirazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiopirranilo, dihidrobenzotiopirranil sulfona, dihidrobenzopirranilo, indolinilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, pirdopiridilo, quinazolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo.

Los sustituyentes ejemplares para las expresiones "sistema anillo", "heterocíclico", "heterocíclico" y "heterociclo" incluyen uno o más grupos sustituyentes tal como se ha descrito anteriormente para alquilo sustituido o arilo sustituido, y heterociclos más pequeños, tales como epóxidos, aziridinas.

El término "alcanoilo" se refiere a -C(O)-alquilo.

5 La expresión "alcanoilo sustituido" se refiere a alquilo -C(O)-sustituido.

El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

10 Los compuestos representados por la fórmula II forman sales con una diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichas sales incluyen las formadas con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido metanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido málico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y varios otros, tal como reconocerán las personas con conocimientos en la materia de preparación de compuestos farmacéuticos. Dichas sales se forman haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula II en una cantidad equivalente del ácido en un medio en el que la sal precipita o en un medio acuoso, seguido por evaporación.

Además, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y están incluidas dentro del término sales, tal como se usa en la presente memoria.

15 Los compuestos representados por las fórmulas I y II anteriores pueden existir como múltiples estereoisómeros ópticos y geométricos. Aunque los compuestos mostrados en la presente memoria se representan para una orientación óptica, todos los isómeros y sus mezclas están incluidos en la presente invención.

Uso y utilidad

20 La invención es un procedimiento mediante el cual se producen los compuestos representados por la fórmula II anterior, que son agentes estabilizadores de microtúbulos. Los compuestos, y, de esta manera, el procedimiento, son útiles en el tratamiento de una diversidad de cánceres y otras enfermedades proliferativas, incluyendo, pero no limitándose a, las siguientes:

- carcinoma, incluyendo el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides y piel, incluyendo el carcinoma de células escamosas;

25 - tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo la leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkins, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma Burkett;

- tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias mieloideas aguda y crónica y leucemia promielocítica;

- tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomiocarcinoma;

30 - otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, neuroblastoma y glioma;

- tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma, y schwannomas;

- tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma, rhabdomiocarcinoma, y osteosarcoma y;

- otros tumores, incluyendo melanoma, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma, seminoma, cáncer folicular de tiroides y teratocarcinoma.

35 Los compuestos producidos por la invención, según se representan por la fórmula II anterior, inhibirán también la angiogénesis, afectando, de esta manera, al crecimiento de los tumores y proporcionando el tratamiento de los tumores y los trastornos relacionados con los tumores. Dichas propiedades de anti-angiogénesis de los compuestos representados por la fórmula II serán útiles también en el tratamiento de otras afecciones sensibles a agentes anti-angiogénesis, incluyendo pero sin limitarse a, ciertas formas de ceguera relacionada con la vascularización retiniana, artritis, especialmente artritis inflamatoria, esclerosis múltiple, restinosis y psoriasis.

45 Los compuestos producidos por la invención, representados por la fórmula II, inducirán o inhibirán la apoptosis, un proceso de muerte celular fisiológica crítica para el desarrollo normal y la homeostasis. Las alteraciones de las rutas apoptóticas contribuyen a la patogénesis de una diversidad de enfermedades humanas. Los compuestos representados por la fórmula II, como moduladores de la apoptosis, serán útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades humanas con aberraciones en la apoptosis, incluyendo pero sin limitarse a, cáncer y lesiones precancerosas, enfermedades relacionadas con la respuesta inmune, infecciones virales, enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético y enfermedad renal.

Sin desear vincularse a ningún mecanismo o morfología, los compuestos producidos por la invención, según se representan por la fórmula II, pueden ser utilizados también para tratar otras afecciones diferentes del cáncer u otras enfermedades proliferativas. Dichas afecciones incluyen, pero no se limitan a, infecciones virales tales como virus del herpes, virus de la viruela, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus, enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada por sistema inmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades inflamatorias intestinales y diabetes mellitus autoinmune; enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelosa; sida, síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada a infarto de miocardio, apoplejía y lesión por reperfusión, restenosis, arritmia, aterosclerosis, enfermedades del hígado inducidas por tóxicos o por alcohol, enfermedades hematológicas, tales como anemia crónica y anemia aplásica, enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, tales como osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades del riñón y dolor asociado a cáncer.

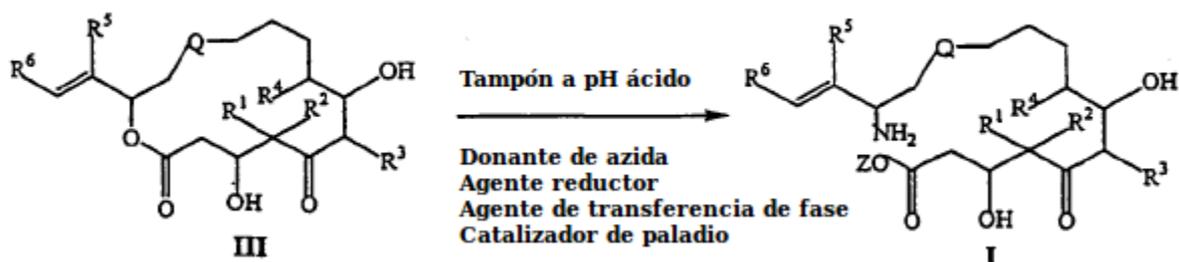
Procedimientos generales de preparación

Los nuevos productos intermedios de anillo abierto, representados por la fórmula I, pueden ser preparados a partir de un material de partida de epotilona representado por la fórmula III en el Esquema 1, en el que Q, Z y R¹ a R⁶ son tal como se ha definido anteriormente. Los materiales de partida de epotilona, representados por la fórmula III, son compuestos conocidos, véase, por ejemplo, Hofle, G., et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 35, No. 13/14, 1567-1569 (1996); Documento W093/10121 publicado el 27 de mayo de 1993, y documento W097/19086 publicado el 29 de mayo de 1997; Nicolaou, K.C., et al. Angew Chem. Int. Ed. Engl. Vol. 36, N° 19, 2097-2103 (1997), y Su, D.-S., et al., Angew Chem. Int. Ed. Ing. vol. 36, N° 19, 2093-2097 (1997).

Tal como se ilustra en el Esquema 1, el material de partida de epotilona III se hace reaccionar con un agente donante de azida adecuado y un agente reductor en presencia de un catalizador de transferencia de fase y un catalizador de paladio, bajo condiciones ligeramente ácidas, es decir, un pH no inferior a aproximadamente 5,5, preferentemente de pH entre 6,0 y 6,5, más preferentemente de aproximadamente 6,5, en un sistema de solvente mixto adecuado que comprende agua y un solvente orgánico, tal como THF, DMF y similares. La reacción es llevada a cabo a temperatura ambiente durante un período prolongado, por ejemplo, más de doce horas.

El material de partida de epotilona para la presente invención puede ser cualquier epotilona que comprende un núcleo epotilona y una cadena lateral, tal como se define en la presente memoria. Preferentemente, el material de partida es un compuesto representado por la fórmula III en el Esquema 1.

Esquema 1



Los agentes donantes de azida adecuados para esta reacción incluyen azidas metálicas, por ejemplo, azida de litio o sodio, azidas de tetraalquilamonio, por ejemplo, azida de tetrabutilamonio, azidas de trialquilsililo, por ejemplo, azida de trimetilsililo y similares. Los donantes de azida preferentes son azida de sodio y azida de tetrabutilamonio. Un donante de azida especialmente preferente es azida de tetrabutilamonio.

Los agentes reductores adecuados son trialquilsosfina, triarilsosfina, tri(alquil/aril)fosfina, trialquilsarsina, triarilsarsina, tri(alquil/aril)arsina y sus mezclas. Los agentes reductores preferentes son trimetil fosfina, trietil fosfina, tributil fosfina, trifenil fosfina y tripropil fosfina. Un agente reductor especialmente preferente es trimetil fosfina (PME₃).

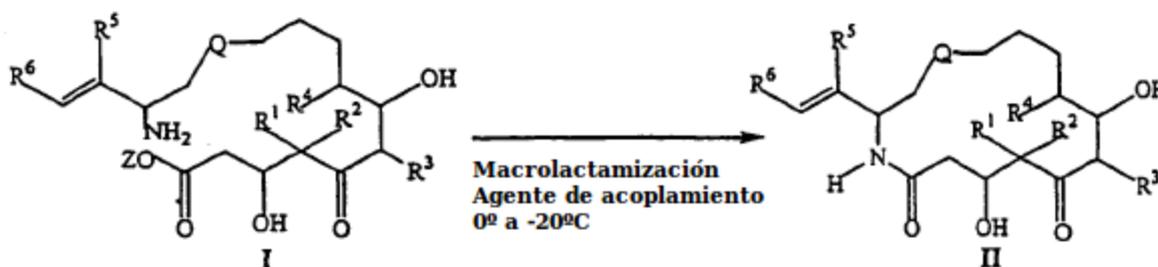
Los agentes de transferencia de fase adecuados incluyen tetraalquilonio, tetrarilonio, tetraaralquilonio y cualquier combinación de estos tipos de sustituyentes onio. Más específicamente, el catalizador de transferencia de fase puede incluir haluros de tetraalquilamonio, tales como cloruro de tetrabutilamonio o cloruro de benciltrietilamonio. Un agente de transferencia de fase especialmente preferente es cloruro de tetrabutilamonio. El sustituyente onio puede ser amonio. Los aniones ejemplares para estas sales cuaternarias incluyen, pero no se limitan a, haluros, hidroxilo, ciano, fosfato, sulfato y similares.

El catalizador de paladio para la reacción mostrada en el Esquema 1 puede ser, por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, paladio tetrakis-(trifenilfosfina), paladio tetrakis-(trifenilarsina), aducto de cloroformo-tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$) y similares. Un catalizador preferente es aducto de cloroformo-tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$). Tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio es también un catalizador útil en la reacción ilustrada en el Esquema 1. La química de los catalizadores de paladio es conocida, véase, por ejemplo, I. J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, New York, Wiley and Sons, 1995, cuyo texto completo se incorpora a la presente memoria, por referencia.

Los agentes tampón adecuados para mantener el pH dentro del intervalo deseado incluyen un ácido suave o sal ácida, tal como ácido acético, bifosfato de sodio y, preferentemente, cloruro de amonio.

Tal como se muestra en el Esquema 2, los análogos de epotilona representados por la fórmula II son preparados a partir de los nuevos productos intermedios de anillo abierto, representados por la fórmula I, mediante macrolactamización utilizando un agente de acoplamiento o de macrolactamización adecuado en un sistema solvente orgánico mixto, tal como THF/DMF.

Esquema 2

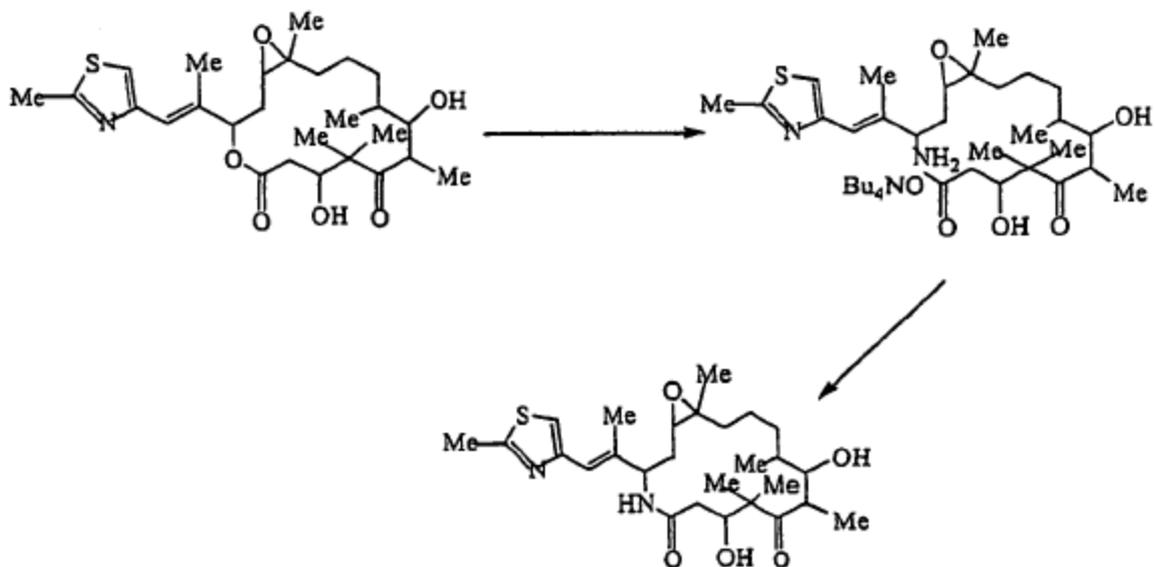


Los agentes de macrolactamización para la reacción incluyen clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), o EDCI en combinación con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) o hidrato de 1-hidroxi-7-benzotriazol (HOBT), otras carbodiimidas, tales como dicitohexilcarbodiimida y diisopropilcarbodiimida, hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-bis(tetrametilen)uronio (HBTu/DMAP), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol)-1-il-N,N,N',N'-bis(tetrametilen)uronio (HATu/DMAP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(bimetilamino)fosfonio (BOP), N,N-dimetil-4-aminopiridina (DMAP), K_2CO_3 , diisopropilamina, trietilamina y similares. Un agente de macrolactamización preferente incluye clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) en combinación con 1-hidroxi-7-benzotriazol (HOBT). Ejemplos de otros agentes de macrolactamización adecuados pueden encontrarse en JM Humphrey y Chamberlin AR, *Chem. Rev.*, 97, 2243-2266, (1997).

La reacción de ciclización, tal como se muestra en el Esquema 2, es llevada a cabo en frío, es decir, una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente -20°C, preferentemente de aproximadamente -5°C a -10°C.

La reacción del Esquema 2 es llevada a cabo en condiciones ligeramente alcalinas, con una base suave, tal como K_2CO_3 , trietilamina, diisopropilamina y similares, preferentemente con K_2CO_3 , para inhibir la producción de cualquier subproducto no deseado.

El Esquema 3 siguiente ilustra una realización preferente de la invención. La síntesis de los compuestos representados por la fórmula II a partir del material de partida de epotilona, epotilona B, representada por la fórmula III, se hace reaccionar secuencialmente sin aislamiento del nuevo producto intermedio representado por la fórmula I, tal como se ilustra.

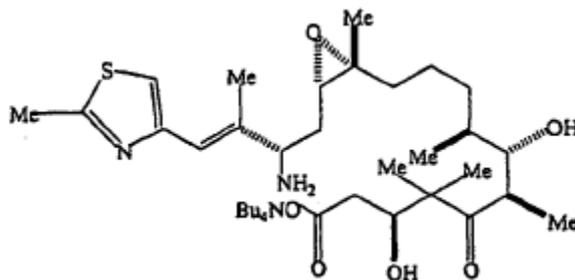
Esquema 3

5 Se ha encontrado, según la presente invención, que los compuestos representados por la fórmula II pueden ser preparados en rendimientos considerablemente mejorados en comparación con los procedimientos anteriores. Típicamente, el presente procedimiento produce aproximadamente un rendimiento tres veces superior.

Los ejemplos no limitativos siguientes sirven para ilustrar la práctica de la invención.

Ejemplo 1

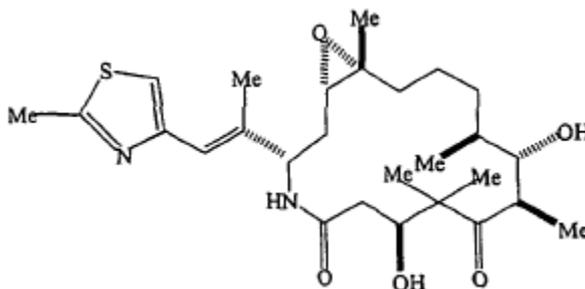
Acido (β S, ϵ S ζ S, η S, 2R, 3S)-3-[(2S, 3E)-2-amino-3-metil-4-(2-metil-4-tiazolil)-3-butenil]- β,ζ -dihidroxi- $\gamma, \gamma, \epsilon, \eta, 2$ -pentametil-6-oxooxiranoundecanoico, sal de tetrabutilamonio (1:1)



10 En un matraz de fondo redondo, de 250 mL, se combinó epotilona B (3,87 g), azida de sodio (NaN_3) (0,99. g, 2,0 equivalente), cloruro de tetrabutilamonio (Bu_4NCl) (2,3 g, 1,1 equivalentes), cloruro de amonio (NH_4Cl) (0,82 g, 2,0 equivalentes) y tetrahidrofurano (THF) (60 mL). La suspensión resultante fue desgasificada con argón y se añadió a la misma agua (1,37 g, 10 equivalentes, pre-desgasificado), trimetil fosfina (PMe_3) (15,2 mL, 1,0M solución de THF, 2,0 equivalentes). La temperatura de reacción de la mezcla fue equilibrada a 25°C antes de la adición de aducto de cloroformo-tris-(dibencilidencetona)-dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$) (158 mg, 0,02 equivalentes). La solución resultante fue agitada magnéticamente, bajo una atmósfera de argón, durante 19 horas y se añadieron agua (30 mL) y acetato de etilo (EtOAc) (30 mL). Las dos capas de la mezcla resultante fueron separadas y la capa acuosa fue extraída tres veces con porciones de 25 mL de acetato de etilo. La capa combinada de acetato de etilo fue extraída de nuevo con tres porciones de 15 mL de agua. La capa acuosa combinada resultante fue saturada con cloruro sódico (NaCl) y el pH de la misma fue ajustado a entre 6 y 6,5 con fosfato de sodio monobásico (NaH_2PO_4). La suspensión resultante fue extraída con cinco porciones de 25 mL de diclorometano (CH_2Cl_2) y los extractos fueron combinados y secados sobre sulfato de sodio. La suspensión fue filtrada y el filtrado fue concentrado para proporcionar 5,6 g de sal de aminoácido en un rendimiento del 96% con un área de HPLC del 93%.

Ejemplo 2

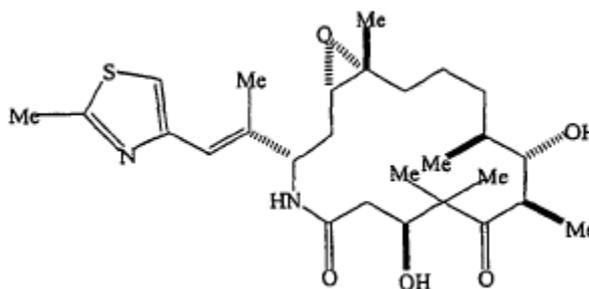
[1S-[1R*, 3R*(E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona.



5 La sal de aminoácido formada en el Ejemplo 1 (4,18 g) fue disuelta en una mezcla, uno a uno, de tetrahidrofurano (THF) y N,N-dimetilformamida (DMF) (270 mL) y la solución resultante fue enfriada a -5°C. Se añadió carbonato de potasio (K₂CO₃) (0,75 g, 1,0 equivalente) y la mezcla fue agitada durante cinco minutos antes de la adición de hidrato de 1-hidroxi-7-benzotriazol (HOBt) (0,88 g, 1,2 equivalentes) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (2,09 g, 2,0 equivalentes). La mezcla resultante fue agitada a -5°C durante dos horas, a 0°C durante ocho horas y a 10°C durante dos horas. A continuación se añadió acetato de etilo (EtOAc) (500 mL) y la capa orgánica resultante fue lavada con cinco porciones de 120 mL de agua. La capa acuosa combinada fue lavada tres veces con porciones de 100 mL de acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue extraída de nuevo con tres porciones (100 mL cada vez) de agua, 100 mL de salmuera y fue secada sobre sulfato de magnesio (MgSO₄). Una filtración seguida por una concentración proporcionó 2,50 g de [1S-1R*, 3R*(E), 7R*, 10S*,-11R*, 12R*, 16S*]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona crudo, como un sólido blanco en un rendimiento del 92,7% con un HPLC AP de 94,75. El producto fue pasado a través de una almohadilla de gel de sílice por medio de una solución de acetato de etilo/ciclohexano/trietil amina (Et₃N) (3/7/0,04) y fue cristalizada en una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano, para proporcionar 1,6 g de producto purificado en un rendimiento del 56% a partir de epotilona B, con un área HPLC del 99,0%.

Ejemplo 3

[1S-[1R*, 3R*(E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona.



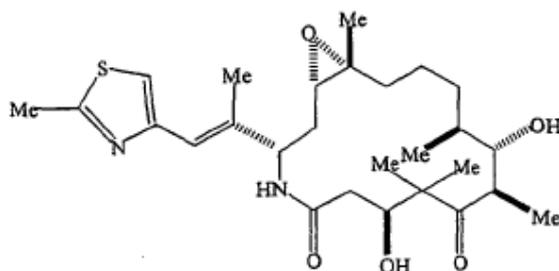
25 En un matraz encamisado, con fondo redondo, de 125 mL, equipado con un agitador mecánico, se combinaron epotilona-B (5,08 g), azida de tetrabutilamonio (Bu₄NN₃) (3,55 g, 1,25 equivalentes), cloruro de amonio (1,07 g, 2 eq), agua (1,8 mL, 10 equivalentes), tetrahidrofurano (THF) (15 mL) y N,N-dimetilformamida (DMF) (15 mL). La mezcla fue convertida en inerte mediante aspersion de subsuperficie de nitrógeno durante 15 minutos. En un segundo matraz se cargó tetrahidrofurano (70 mL), seguido por trimetilfosfina (PMe₃) (1,56 mL, 1,5 equivalentes), a continuación, aducto de cloroformo-tris(dibenzilidenacetona)-dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃.CHCl₃) (0,259 g, 0,025 equivalentes). La mezcla de catalizador fue agitada durante 20 minutos a temperatura ambiente, a continuación, se añadió a la mezcla de epotilona-B. La mezcla combinada fue agitada durante 4,5 horas a 30°C. La mezcla de reacción completada fue filtrada, a continuación, para eliminar el cloruro de amonio sólido (NH₄Cl). El filtrado contenía ácido (βS, εR ζS, ηS, 2R, 3S)-3-[(2S,3E)-2-amino-3-metil-4-(2-metil-4-tiazolil)-3-butenil]-β,ζ-dihidroxi-γ,γ,ε,η,2-pentametil-δ-oxooxiraneundecanoico, sal de

tetrabutilamonio (1:1), con un área de HPLC del 94,1%.

En un matraz de 500 mL se combinó clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI) (3,82 g, 2 equivalentes), hidrato de 1-hidroxi-7-benzotriazol (HOBt) (1,68 g, 1,1 equivalentes), carbonato de potasio (1,38 g, 1 equivalente), N,N-dimetilformamida (DMF) (40 mL) y tetrahidrofurano (THF) (160 mL). La mezcla fue calentada a 35°C y el filtrado anterior fue añadido, gota a gota, durante un período de tres horas. A continuación, esta mezcla fue agitada durante 1 hora a 35°C. A continuación, se aplicó una destilación al vacío a la mezcla de reacción para reducir el volumen de la misma a aproximadamente 80 mL. La solución resultante fue particionada entre 100 mL de acetato de etilo y 100 mL de agua. A continuación, la capa acuosa fue extraída de nuevo con 100 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron extraídas con 50 mL de agua y 20 mL de salmuera. La solución del producto resultante fue filtrada a través de una almohadilla Zeta Plus® y, a continuación, fue limpiada en un aceite. El aceite crudo fue cromatografiado sobre gel de sílice 60 (35 mL de sílice por gramo de producto teórico) con un eluyente compuesto por 88% de diclorometano (CH₂Cl₂), 10% de acetato de etilo (EtOAc) y 2% de trietilamina (Et₃N). Las fracciones fueron analizadas mediante HPLC, las más puras de las cuales fueron combinadas y limpiadas para proporcionar el sólido purificado. El sólido resultante fue suspendido en acetato de etilo (32 mL) durante 40 minutos a 75°C, a continuación, se añadió ciclohexano (C₆H₁₂) (16 mL), y la mezcla fue enfriada a 5°C. El sólido purificado fue recogido en papel de filtro, fue lavado con acetato de etilo/ciclohexano frío y fue secado. El rendimiento fue de 1,72 g (38% de rendimiento) del producto sólido blanco, [1S-[1R*, 3R*(E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil) etenil]-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona, con un área de HPLC del 99,2%.

Ejemplo 4

[1S-[1R*, 3R*(E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil) etenil]-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona.



En otra realización de la invención, el compuesto del título puede ser preparado en un único recipiente de reacción sin aislar la sal intermedia (representado como fórmula I), tal como se indica a continuación.

En un matraz de fondo redondo, de 25 mL, se combinan epotilona B (3,87 g), azida de sodio (NaN₃) (0,99 g, 2,0 equivalentes), cloruro de tetrabutilamonio (Bu₄NCl) (2,3 g, 1,1 equivalentes), cloruro de amonio (NH₄Cl) (0,82 g, 2,0 equivalentes) y tetrahidrofurano (THF) (60 mL). La suspensión resultante es desgasificada con argón y se añade agua a la misma (1,37 g, 10 equivalentes, pre-desgasificada) y trimetilfosfina (PMe₃) (15,2 mL, 1,0 M solución en THF, 2,0 equivalentes). La temperatura de reacción de la mezcla es equilibrada a 25°C antes de la adición de aducto de cloroformo-tris(dibenzilidienacetona)-dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃.CHCl₃) (158 mg, 0,02 equivalentes). La solución resultante es agitada bajo una atmósfera de argón durante diecisiete horas. La temperatura de la solución de reacción es enfriada a -5°C. Se añade carbonato de potasio (K₂CO₃) (0,75 g, 1,0 equivalente) y la mezcla es agitada durante cinco minutos antes de la adición de hidrato de 1-hidroxi-7-benzotriazol (HOBt) (0,88 g, 1,2 equivalentes) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI) (2,09 g, 2,0 equivalentes). La mezcla resultante es agitada a -5°C durante dos horas, a 0°C durante ocho horas y a 10°C durante dos horas. Se añade acetato de etilo (500 mL) y la capa orgánica resultante es lavada con cinco porciones de 120 mL de agua. La capa acuosa combinada es extraída de nuevo tres veces con porciones de 100 mL de acetato de etilo. A continuación, las capas orgánicas combinadas son lavadas con 100 mL de salmuera y son secadas sobre sulfato de magnesio (MgSO₄). Una filtración seguida por una concentración proporciona aproximadamente 2,50 g del producto nombrado como un sólido blanco. El producto es pasado a través de una almohadilla de gel de sílice por medio de una solución de acetato de etilo/ciclohexano/trietilamina (Et₃N) (3/7/0,04) y es cristalizado en una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano para proporcionar aproximadamente 1,6 g de producto purificado.

Ejemplo 5

Azida de tetrabutilamonio (Bu_4NN_3).

5 En un matraz de fondo redondo, de 50 mL, equipado con una barra de agitación magnética, se combinaron cloruro de tetrabutilamonio ($\text{Bu}_4\text{NCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$) (7,78 g, 1,4 equivalentes) azida de sodio (1,82 g 1,4 equivalentes) en 14 mL de DMF. La mezcla fue agitada durante 72 horas a 20-21°C. La reacción fue diluida con THF (28 mL) y los sólidos fueron filtrados y lavados con THF (12 mL).

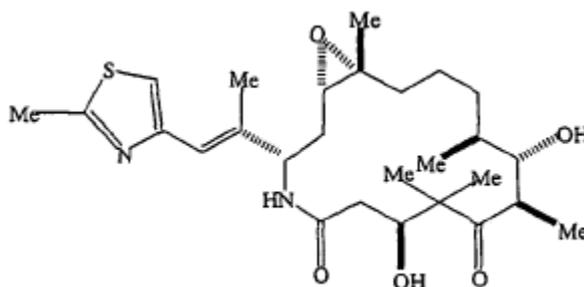
Ejemplo 6

Azida de tetrabutilamonio (Bu_4NN_3).

10 En un matraz de fondo redondo, de 50 mL, equipado con una barra de agitación magnética, se combinaron cloruro de tetrabutilamonio ($\text{Bu}_4\text{NCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$) (8,7g, 1,4 equivalentes) azida de sodio (2,03 g 1,4 equivalentes) en 14 mL de DMF. La mezcla fue agitada durante 7 horas a 30°C. La reacción fue diluida con THF (28 mL) y los sólidos fueron filtrados y lavados con THF (12 mL).

Ejemplo 7

15 $[1\text{S}-[1\text{R}^*, 3\text{R}^*(\text{E}), 7\text{R}^*, 10\text{S}^*, 11\text{R}^*, 12\text{R}^*, 16\text{S}^*]]-7,11\text{-dihidroxi-}8,8,10,12,16\text{-pentametil-}3\text{-}[1\text{-metil-}2\text{-}(2\text{-metil-}4\text{-tiazolil})\text{etenil-}4\text{-aza-}17\text{-oxabicyclo}[14.1.0]\text{heptadecano-}5,9\text{-diona.}$

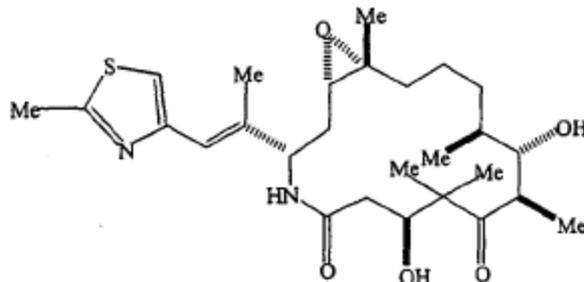


20 En un matraz de fondo redondo, de 100 mL, equipado con un agitador mecánico, se combinaron epotilona-B (10,15 g), solución de azida de tetrabutilamonio (Bu_4NN_3) (56 mL, 1,25 equivalentes) en DMF y THF, cloruro de amonio (2,14 g, 2 eq), agua (3,6 mL, 10 equivalentes), y N,N-dimetilformamida (DMF) (6 mL). La mezcla fue convertida en inerte mediante aspersión de subsuperficie de nitrógeno durante 30 minutos. En un segundo matraz se cargó tetrahydrofurano (40 mL), seguido por trimetilfosfina (PMe_3) (3 mL, 1,5 equivalentes), a continuación, aducto de cloroformo-tris(dibenzilidenacetona)-dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$) (0,345 g, 0,017 equivalentes). La mezcla de catalizador fue agitada durante 20 minutos a temperatura ambiente, a continuación, se añadió a la mezcla de epotilona-B. La mezcla combinada fue agitada durante 18 horas a 31-35°C. A continuación la mezcla de reacción completada fue filtrada para eliminar el cloruro de amonio sólido (NH_4Cl). El filtrado contenía ácido ($\beta\text{S}, \epsilon\text{R}, \zeta\text{S}, \eta\text{S}, 2\text{R}, 3\text{S}$)-3-[(2S,3E)-2-amino-3-metil-4-(2-metil-4-tiazolil)-3-butenil]- β,ζ -dihidroxi- $\gamma,\gamma,\epsilon,\eta,2$ -pentametil- δ -oxooxirano-undecanoico, sal de tetrabutilamonio (1:1).

30 En un matraz de 250 mL se combinaron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI) (7,64 g, 2 equivalentes), hidrato de 1-hidroxi-7-benzotriazol (HOBt) (3,06 g, 1 equivalente), carbonato de potasio (1,41 g, 0,5 equivalentes), N,N-dimetilformamida (DMF) (40 mL) y tetrahydrofurano (THF) (24 mL). La mezcla fue calentada a 35°C y el filtrado anterior fue añadido a la misma, lentamente, durante un periodo de cuatro horas. A continuación, la solución resultante fue particionada entre 80 mL de acetato de etilo y 210 mL de agua. A continuación, la capa acuosa fue extraída de nuevo con 2 x 80 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron extraídas con 120 mL de agua y fueron secadas sobre sulfato de sodio. La solución del producto resultante fue agitada sobre Darco KRB (1 g) durante 2 horas. La solución cruda fue filtrada a través de una almohadilla de florisil (3 g de florisil por gramo de entrada). La columna fue aclarada con acetato de etilo (60 mL). El filtrado combinado fue concentrado bajo vacío hasta un volumen final de ~100 mL, por debajo de 30°C. La suspensión acuosa resultante en acetato de etilo fue calentada durante 30 minutos a 71°C, a continuación se añadió heptano (C_7H_{16}) (50 mL), y la mezcla se enfrió a 21°C. El sólido purificado fue recogido en papel de filtro, fue lavado con acetato de etilo/heptano y fue secado. El rendimiento fue de 4,4 g (44% de rendimiento) del producto sólido blanco, $[1\text{S}-[1\text{R}^*, 3\text{R}^*(\text{E}), 7\text{R}^*, 10\text{S}^*, 11\text{R}^*, 12\text{R}^*, 16\text{S}^*]]-7,11\text{-dihidroxi-}8,8,10,12,16\text{-pentametil-}3\text{-}[1\text{-metil-}2\text{-}(2\text{-metil-}4\text{-tiazolil})\text{etenil-}4\text{-aza-}17\text{-oxabicyclo}[14.1.0]\text{heptadecano-}5,9\text{-diona}$, con un área de HPLC del 98,3%.

Ejemplo 8

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

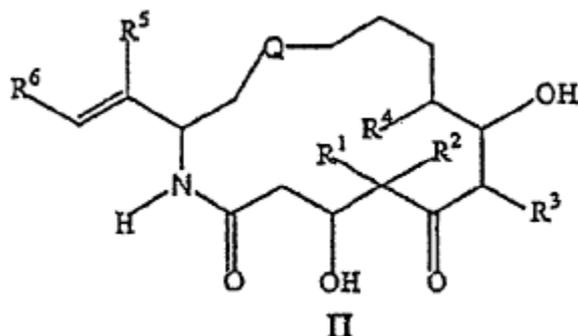


5 En un matraz de fondo redondo, de 100 mL, equipado con un agitador mecánico, se combinaron epotilona-B (5,1 g), solución de azida de tetrabutilamonio (Bu_4NN_3) (29 mL, 1,30 equivalentes) en DMF y THF, cloruro de amonio (1,07 g, 2 eq), agua (1,8 mL, 10 equivalentes) y N,N-dimetilformamida (DMF) (3 mL). La mezcla fue convertida en inerte mediante aspersión de subsuperficie de nitrógeno durante 30 minutos. En un segundo matraz se cargó tetrahidrofurano (20 mL), seguido por trimetilfosfina (PMe_3) (1,5 mL, 1,5 equivalentes), a continuación, aducto de cloroformo-tris(dibenzilidenacetona)-dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$) (0,175 g, 0,017 equivalentes). La mezcla de catalizador fue agitada durante 20 minutos a temperatura ambiente, a continuación, fue añadida a la mezcla de epotilona-B. La mezcla combinada fue agitada durante 18 horas a 31-35°C. A continuación, a mezcla de reacción completada fue filtrada para eliminar el cloruro de amonio sólido (NH_4Cl), seguido por filtración en una almohadilla zeta (R53SP o R51SP). El filtrado contenía ácido (βS , ϵR , ζS , ηS , 2R, 3S)-3-[(2S, 3E)-2-amino-3-metil-4-(2-metil-4-tiazolil)-3-butenil]- β , ζ -dihidroxi- γ,γ , ϵ , η , 2-pentametil- δ -oxooxiranoundecanoico, sal de tetrabutilamonio (1:1).

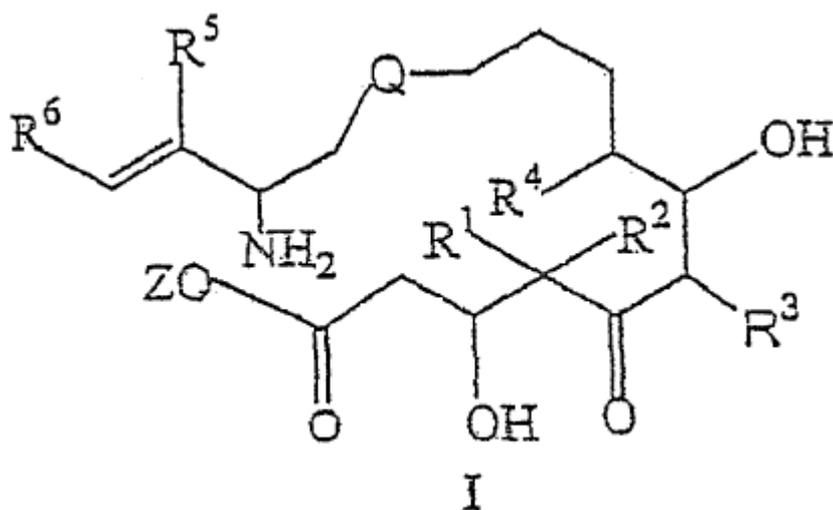
20 En un matraz de 100 mL se combinaron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI) (3,9 g, 2 equivalentes), hidrato de 1-hidroxi-7-benzotriazol (HOBt) (1,52 g, 1 equivalente), carbonato de potasio (0,67 g, 0,5 equivalentes), N,N-dimetilformamida (DMF) (20 mL) y tetrahidrofurano (THF) (12 mL). La mezcla fue calentada a 35°C y el filtrado anterior fue añadido a la misma, lentamente, durante un periodo de cuatro horas. A continuación, la solución resultante fue particionada entre 25 mL de acetato de etilo y 100 mL de agua. A continuación, la capa acuosa fue extraída de nuevo con 2 x 25 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron extraídas con 60 mL de agua. La solución del producto resultante fue filtrada a través de una almohadilla zeta (R53SP o R51SP). La solución cruda fue diluida con una parte de ciclohexano y se añadió un 1% v/v de trietilamina. Esta solución fue filtrada a través de una almohadilla de gel de sílice (5 g de florisil por gramo de entrada). La columna fue aclarada con 2:1 acetato de etilo:ciclohexano (400 mL) que contenía un 1% v/v de trietilamina. Después de descartar los primeros 100 mL, el filtrado fue concentrado bajo vacío a un volumen final de ~50 mL, por debajo de 30°C. Se añadió ciclohexano (20 a 30 mL) y la suspensión acuosa resultante fue calentada durante 30 minutos a 71°C. Finalmente, la mezcla fue enfriada a 21°C. El sólido purificado fue recogido en papel de filtro, fue lavado con acetato de etilo/ciclohexano, y fue secado. El rendimiento fue de 5,1 g (51% de rendimiento) del producto sólido blanco, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona, con un área HPLC del 99,2%.

REIVINDICACIONES

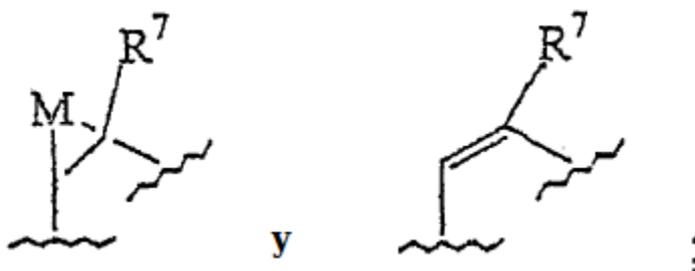
1. Compuesto intermedio para la síntesis de un compuesto de fórmula II:



5 en la que R¹ a R⁶ son tal como se definen más adelante, y en el que dicho compuesto intermedio está representado por la fórmula



10 en la que Q es seleccionado de entre el grupo que consiste en



15 M es seleccionado de entre el grupo consistente en oxígeno, azufre, NR⁸ y CR⁹R¹⁰;

Z es seleccionado de entre los grupos consistentes en tetraalquilamonio, tetraarilamonio, tetraaralquilamonio y benciltrietilamonio;

R¹-R⁵, R⁷ y R¹¹-R¹⁵ son seleccionados de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo

sustituido y heterociclo, y en la que R^1 y R^2 son alquilo, y pueden unirse para formar un cicloalquilo;

R^6 es seleccionado de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, heterociclo y heterociclo sustituido;

R^8 es seleccionado de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, $R^{11}C=O$, $R^{12}OC=O$ y $R^{13}SO_2$;

- 5 R^9 y R^{10} son seleccionados de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heterociclo, hidroxilo, $R^{14}C=O$ y $R^{15}OC=O$.

y cualquier sal, solvato o hidrato del mismo.

en el que el término "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos saturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono,

- 10 la expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados de entre halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi, cicloalcoxi, heterociclooxi, oxo, alcanilo, arilo ariloxi, aralquilo, alcaniloxi, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, amino disustituido en el que los dos sustituyentes en el grupo amino son seleccionados de entre alquilo, arilo y aralquilo; alcanilamino, aroilamino, aralcanilamino, alcanilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, alcoxycarbonilo, arilo, arilo sustituido
- 15 guanidino, y heterociclos, seleccionados de entre indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo y pirimidilo, en los que si los propios sustituyentes son sustituidos adicionalmente, dichos sustituyentes adicionales son seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxi, arilo y aralquilo,

- 20 el término "alqueno" se refiere a grupos de hidrocarburos alifáticos insaturados que tienen de uno a nueve átomos de carbono y uno o más dobles enlaces, opcionalmente sustituidos por uno o más grupos sustituyentes, tal como se ha descrito anteriormente para el alquilo sustituido.

el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, el término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburos aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción anillo,

- 25 el término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido a una entidad mayor a través de un grupo alquilo,

el término "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados de entre alquilo, alquilo sustituido, halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclooxi, alcanilo, alcaniloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, alcanilamino, tiol, aliltio, cicloalquiltio, heterociclotio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxycarbonilo, alquiltiono, aliltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido y ariloxi, el sustituyente puede ser sustituido adicionalmente por uno o más miembros seleccionados de entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, arilo y aralquilo.

- 30 el término "cicloalquilo" se refiere a sistemas anillo cíclicos de hidrocarburos, saturados, opcionalmente sustituidos, que contienen de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 carbonos por anillo, que puede ser fusionados adicionalmente con un anillo C_3 - C_7 carbocíclico, sustituidos opcionalmente por uno o más grupos alquilo, tal como se ha descrito anteriormente, o uno o más de los grupos descritos anteriormente como sustituyentes para los grupos alquilo.
- 35

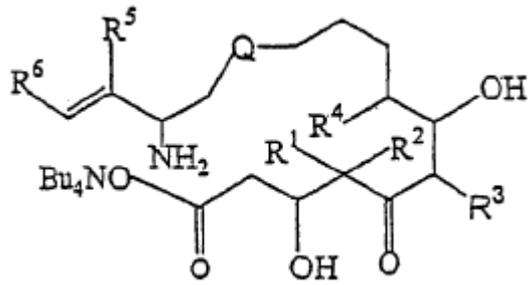
los términos "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclo" se refieren a un grupo cíclico, aromático o no aromático, insaturado, parcialmente saturado o totalmente saturado, que es un sistema anillo monocíclico de 4-7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono, opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes, tal como se ha descrito anteriormente para alquilo sustituido o arilo sustituido, y heterociclos más pequeños, seleccionados de entre epóxidos y aziridinas.

- 40 el término "alcanilo" se refiere a $-C(O)$ -alquilo.

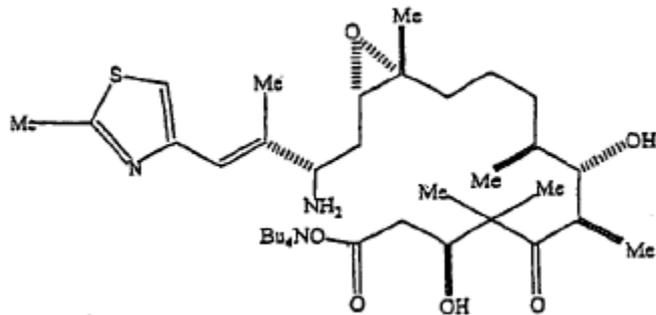
la expresión "alcanilo sustituido" se refiere a alquilo $-C(O)$ -sustituido.

el término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

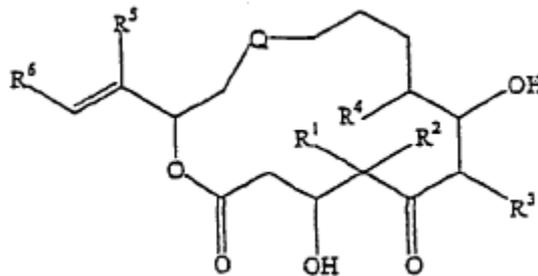
- 45 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



5 3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que dicho compuesto tiene la estructura

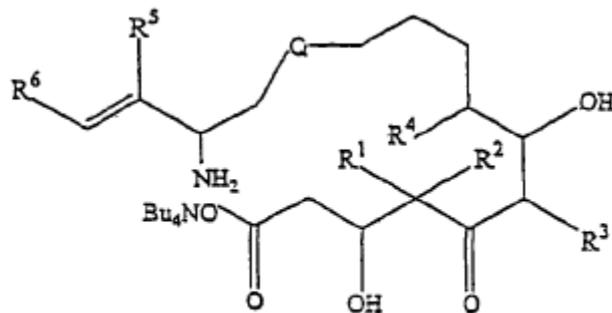


10 4. Procedimiento para la preparación de un compuesto representado por la fórmula I, según se ha definido en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un material de partida de epotilona, representado por la fórmula

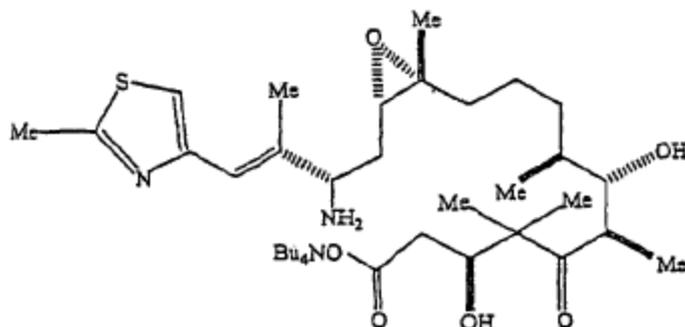


15 en la que Q, y R¹ a R⁶ son tal como se ha definido anteriormente, con un agente donante de azida y un agente reductor, en presencia de un catalizador de transferencia de fase y un catalizador de paladio.

5. Procedimiento según la reivindicación 4 para la preparación de un compuesto representado por la fórmula

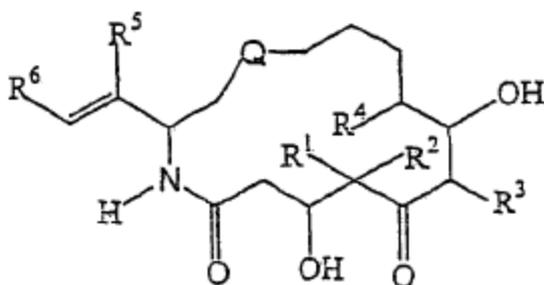


IV



5 10. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el donante de azida es azida de tetrabutilamonio.

11. Procedimiento para la preparación de una epitolona representada por la fórmula



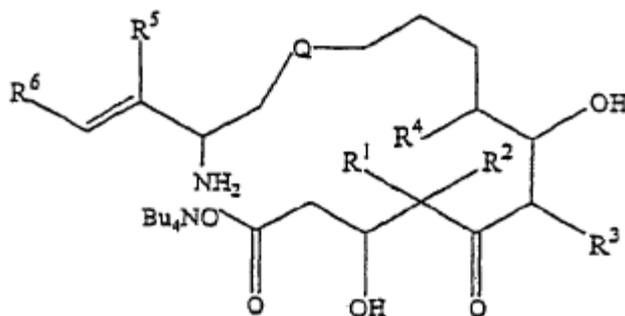
II

10 en la que:

Q, M, y R¹ a R¹⁵ son tal como se ha definido en la reivindicación,

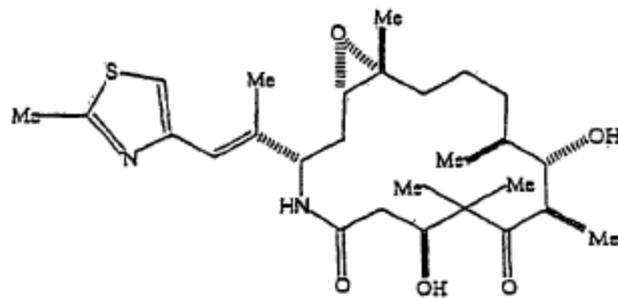
que comprende llevar a cabo una reacción de macrolactamización de un compuesto intermedio representado por la fórmula I, según se ha definido en la reivindicación 1, en presencia de un agente de acoplamiento adecuado para dicha reacción.

15 12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que dicho compuesto intermedio está representado por la fórmula

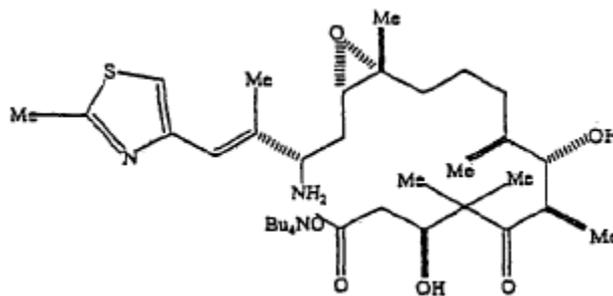


I

20 13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que dicha epitolona, representada por la fórmula II, tiene la estructura

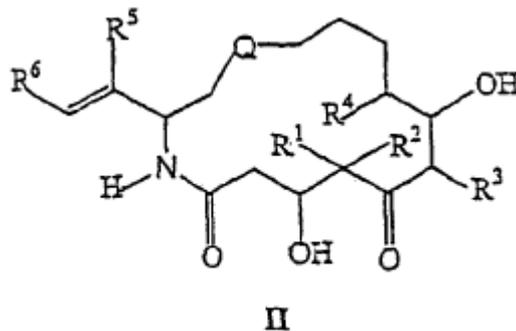


5 y dicha reacción de macrolactamización es llevada a cabo sobre un compuesto intermedio representado por la estructura



10 14. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que dicho agente de acoplamiento comprende clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida e hidrato de 1-hidroxi-7-benzotriazol.

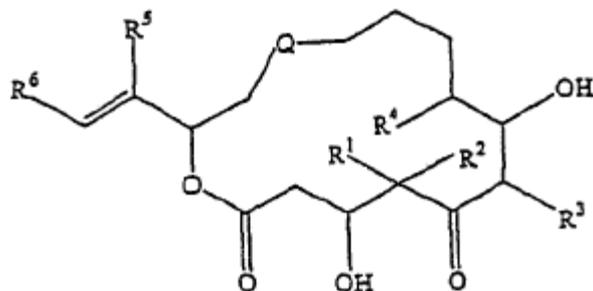
15. Procedimiento para la preparación de una epotilona representada por la fórmula



15 en la que:

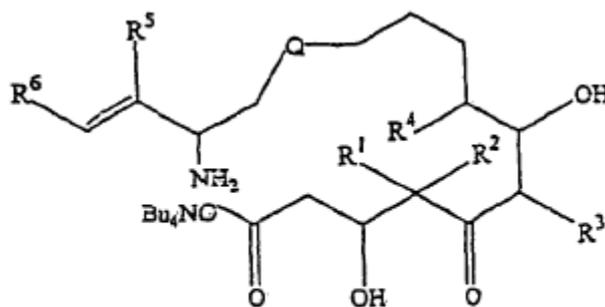
Q, M, y R¹ a R¹⁵ son tal como se ha definido en la reivindicación 1

que comprende hacer reaccionar un material de partida de epotilona representado por la fórmula



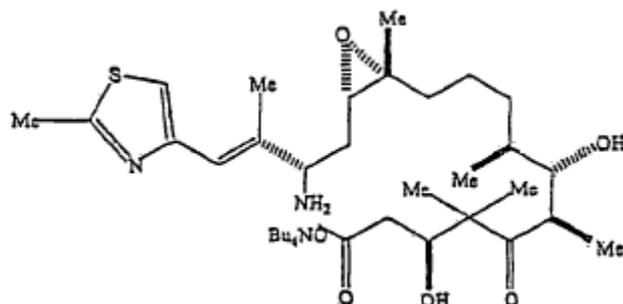
III

- 5 en la que Q, y R¹ a R⁶ son tal como se ha definido anteriormente, con un agente donante de azida y un agente reductor, en presencia de un catalizador de transferencia de fase y un catalizador de paladio, para formar un compuesto intermedio representado por la fórmula I, según se ha definido en la reivindicación 1, y realizar una reacción de macrolactamización sobre dicho compuesto intermedio, en presencia de un agente de acoplamiento adecuado para dicha reacción.
- 10 16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que dicho intermedio está representado por la fórmula

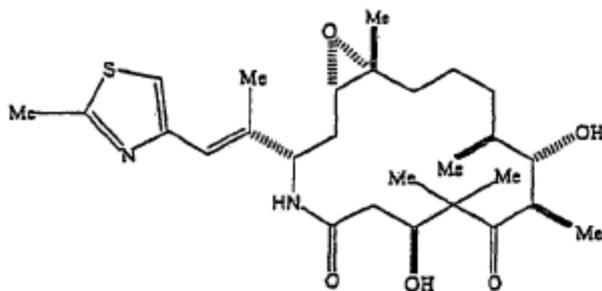


I

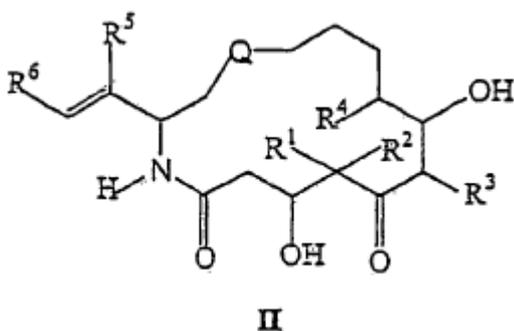
- 15 17. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que dicho material de partida de epotilona es epotilona B, dicho compuesto intermedio representado por la fórmula I tiene la estructura



- 20 y dicha epotilona representada por la fórmula II tiene la estructura



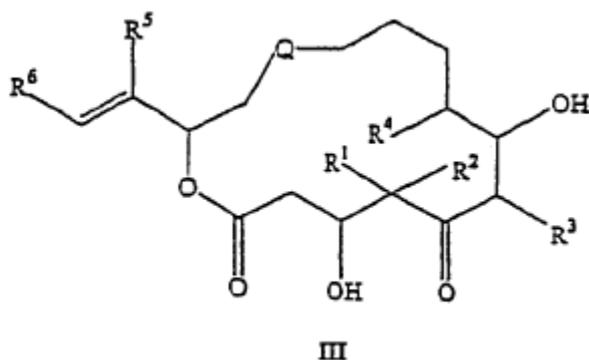
5 18. Procedimiento para la preparación de una epitolona representada por la fórmula



10 en la que:

Q, M y R¹ a R⁵ son tal como se ha definido en la reivindicación 1

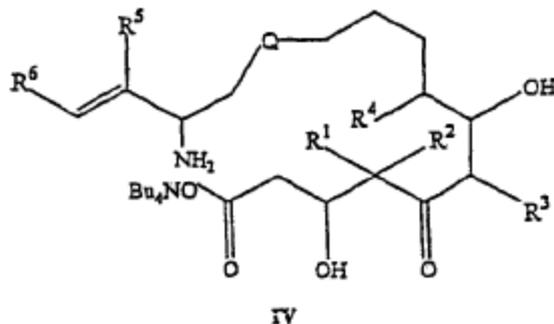
que comprende hacer reaccionar un material de partida de epitolona representado por la fórmula



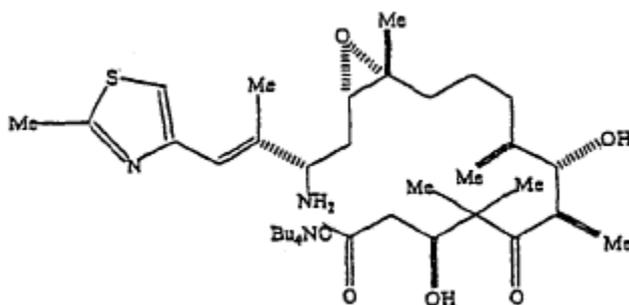
15 en la que Q, y R¹ a R⁶ son tal como se han definido anteriormente, con un agente donante de azida y un agente tampón, en presencia de un catalizador de paladio y un agente reductor, para formar un compuesto intermedio representado por la fórmula I, según se ha definido en la reivindicación 1

y llevar a cabo una reacción de macrolactamización sobre dicho compuesto intermedio, en presencia de un agente de acoplamiento adecuado para dicha reacción.

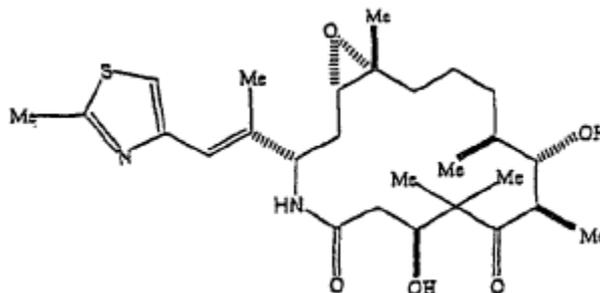
20 19. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que dicho compuesto intermedio está representado por la fórmula



- 5 20. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que dicho material de partida de epotilona es epotilona B, dicho compuesto intermedio representado por la fórmula IV tiene la estructura



- 10 y dicha epotilona representada por la fórmula II tiene la estructura,



- 15 21. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que dicho agente donante de azida es seleccionado de entre el grupo consistente en azida de litio, azida de sodio, azida de tetraalquilamonio y azida de trialkilsililo, dicho agente reductor es seleccionado de entre el grupo consistente en trialkilfosfina, triarilfosfina, trialkilarsina, triarilarsina y sus mezclas, dicho catalizador de transferencia de fase es seleccionado de entre el grupo consistente en tetraalquilonio, tetraarilonio, sales de tetraalquilonio y sus mezclas, dicho catalizador de paladio es seleccionado de entre el grupo consistente en acetato de paladio, cloruro de paladio, paladio tetrakis-(trifenilfosfina), paladio tetrakis-(trifenilarsina) y aducto de cloroformo-tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio(0).

- 20 22. Procedimiento según la reivindicación 21, en el que el agente donante de azida es azida de sodio, el agente reductor es trimetilfosfina, el catalizador de transferencia de fase es cloruro de tetrabutilamonio y el catalizador de paladio es aducto de cloroformo-tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio(0).

- 25 23. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que dicho agente de acoplamiento de macrolactamización comprende uno o más miembros seleccionados de entre el grupo consistente en clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida e hidrato de 1-hidroxi-7-benzotriazol, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida e hidrato de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, dicitohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, azida de difenilfosforil, hexafluorofosfato de O=benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-

bis(tetrametileno)uronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol)-1-il-N,N,N',N'-bis(tetrafluometileno)uronio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(bimetilamino)fosfonio, N,N-dimetil-4-aminopiridina, K₂CO₃, diisopropilamina y trietilamina.

5 24. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que dicho agente de acoplamiento es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida e hidrato de 1-hidroxi-7-benzotriazol.

10 25. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho agente donante de azida es seleccionado de entre el grupo consistente en azida de litio, azida de sodio, azida de tetraalquilamonio y azida trialkilsililo, dicho agente tampón es seleccionado de entre el grupo consistente en sales ácidas y ácidos suaves, dicho catalizador de paladio es seleccionado de entre el grupo consistente en acetato de paladio, cloruro de paladio, paladio tetrakis-(trifenilfosfina), paladio tetrakis-(trifenilarsina) y aducto de cloroformo-tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio(0), y dicho agente reductor es seleccionado de entre el grupo consistente en trialkilfosfina, triarilfosfina, trialkilarsina, triarilarsina y sus mezclas.

15 26. Procedimiento según la reivindicación 25, en el que el agente donante de azida es azida de tetrabutilamonio, el agente tampón es cloruro de amonio, el catalizador de paladio es aducto de cloroformo-tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) y el agente reductor es trimetilfosfina.

20 27. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que dicho agente de acoplamiento de macrolactamización comprende uno o más miembros seleccionados de entre el grupo consistente en clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida e hidrato de 1-hidroxi-7-benzotriazol, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida e hidrato de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol dicitlohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, azida de difenilfosforil, hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-bis(tetrametileno)uronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol)-1-il-N,N,N',N'-bis(tetrametileno)uronio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(bimetilamino)fosfonio, N,N-dimetil-4-aminopiridina, K₂CO₃, diisopropilamina y trietilamina.

25 28. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que dicho agente de acoplamiento es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida e hidrato de 1-hidroxi-7-benzotriazol.