

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 947**

51 Int. Cl.:
C07D 493/04 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05737233 .6**
96 Fecha de presentación: **27.04.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1741716**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.2007**

54 Título: **PROCESO PARA PRODUCIR TAXANO PENTACÍCLICO.**

30 Prioridad:
30.04.2004 JP 2004136359

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.01.2012

73 Titular/es:
Daiichi Sankyo Company, Limited
3-5-1, Nihonbashi Honcho
Chuo-ku Tokyo, JP

72 Inventor/es:
IMURA, Akihiro;
YAMAGUCHI, Tatsuya;
TAKAYANAGI, Y. y
UCHIDA, Seishiro

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 371 947 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

Proceso para producir taxano pentacíclico

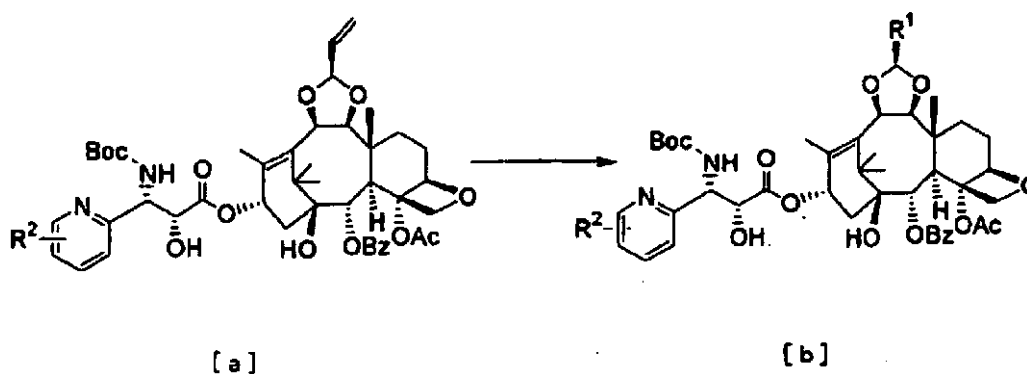
5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para producir derivados de taxano, que pueden administrarse por vía oral, y que tienen actividad antitumoral, especialmente taxanos pentacíclicos.

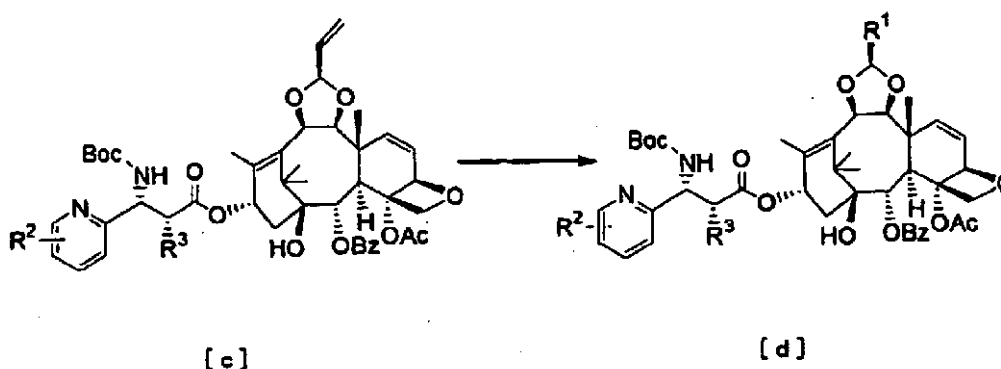
10 **Técnica anterior**

Los derivados de taxano se conocen como compuestos que tienen actividad antitumoral (Referencias de Patente 1 a 3). Las Referencias de Patente 2 y 3 describen derivados de taxano que pueden administrarse por vía oral, y un método para producir dichos derivados de taxano que pueden administrarse por vía oral. Las referencias de Patente 2 y 3 describen un método para producir derivados de taxano cuando se usa tetróxido de osmio para la oxidación durante el proceso (incluyendo el siguiente Método de Producción 1 y Método de Producción 2, en el que R¹ representa un grupo dimetilaminometilo o un grupo morfolinometilo, R² representa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, R³ representa un grupo hidroxilo que opcionalmente tiene un grupo protector).

20 **Método de Producción 1:**



Método de Producción 2:



25 El método para producir el compuesto [b] a partir del compuesto [a], o el método para producir el compuesto [d] a partir del compuesto [c], comprende convertir la olefina terminal del compuesto [a] o del compuesto [c] en un diol, mediante un agente de oxidación, tal como N-óxido de N-metilmorfolina, en presencia de un catalizador de tetróxido de osmio, escindiéndolos después oxidativamente con peryodato sódico, o similares, en un aldehído y haciéndolos reaccionar con una amina correspondiente para obtener el compuesto [b] o [d] (véase la Referencia de Patente 3, párrafos [0058] a [0061]).

Referencia de Patente 1: documento JP-A-9-12578

Referencia de Patente 2: documento WO 01/27115

35 Referencia de Patente 3: documento JP-A-2002-332287

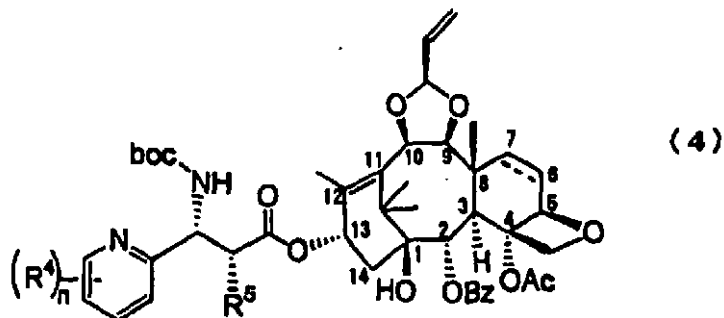
Descripción de la invención

Problemas que debe resolver la invención

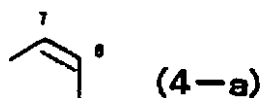
- 5 Sin embargo, el método mencionado anteriormente es extremadamente desventajoso para producción a escala industrial, puesto que se usa tetróxido de osmio altamente tóxico como catalizador, y la carga medioambiental en el método es grande. Además, el método requiere purificación multietapa para la retirada del tetróxido de osmio y, por lo tanto, es engorroso y problemático en el punto de producción.
- 10 Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir eficazmente y de forma económica derivados de taxano utilizables como compuestos antitumorales, que pueden administrarse por vía oral, sin usar tetróxido de osmio, pero usando materiales no tóxicos y económicos.

Medios para resolver los problemas

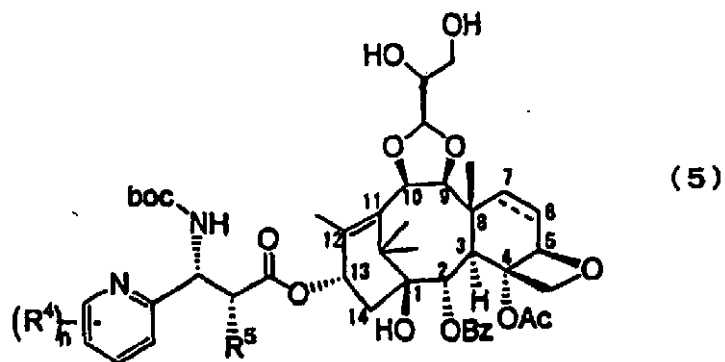
- 15 Los presentes inventores han estudiado asiduamente y, como resultado, han desarrollado un método para obtener derivados de taxano que tienen un grupo diol, haciendo reaccionar un derivado de taxano que tiene una olefina terminal con un permanganato de metal alcalino. Naturalmente se considera que, cuando un compuesto que tiene una estructura complicada se procesa con un permanganato de metal alcalino que tiene una fuerte capacidad de oxidación, entonces puede descomponerse para reducir la eficacia en la producción a escala industrial. De acuerdo con este método, sin embargo, se evita que el derivado de taxano que tiene olefina terminal se descomponga, y el derivado de taxano que tiene un grupo diol puede obtenerse eficazmente. Además, los presentes inventores han desarrollado un método para obtener eficazmente derivados de taxano reduciendo la cantidad de disolvente a usar para el sustrato de reacción. De acuerdo con el método, la operación de purificación es fácil, y la frecuencia de purificación puede reducirse y, por lo tanto, la pérdida del producto en la etapa de purificación puede reducirse y el rendimiento del producto, en consecuencia, aumenta. De acuerdo con el método de la invención, por lo tanto, el producto puede obtenerse eficazmente. Adicionalmente, en comparación con tetróxido de osmio, el permanganato de metal alcalino es barato y el método que lo usa, por lo tanto, es barato y ventajoso. Específicamente, la invención se refiere a un método para producir un compuesto de la siguiente fórmula general (5), o su sal, o su hidrato o solvato, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula (4)



- 30 (en la fórmula (4), la línea de puntos en parte entre la posición 6 y la posición 7 de la estructura parcial de la siguiente fórmula (4-a):



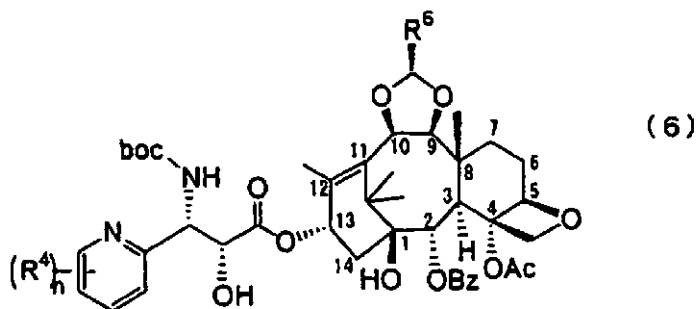
- 35 significa que el enlace de esta parte puede ser un doble enlace; boc significa un grupo terc-butoxicarbonilo; Ac significa un grupo acetilo; Bz significa un grupo benzoilo; R^4 significa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi; n indica un número entero de 0 a 4; cuando n es 2 o mayor, entonces dos o más R^4 pueden ser iguales o diferentes; R^5 significa un grupo hidroxilo que opcionalmente tiene un grupo protector), con un permanganato de metal alcalino, en presencia de una base, en al menos un disolvente seleccionado entre un grupo que consiste en piridina acuosa, tetrahidrofurano acuoso y acetona acuosa, para producir un compuesto de la siguiente fórmula general (5) o su sal, o su hidrato o solvato;
- 40



(en la fórmula (5), R^4 , n, R^5 , boc, Ac y Bz tienen los mismos significados que en el caso anterior).

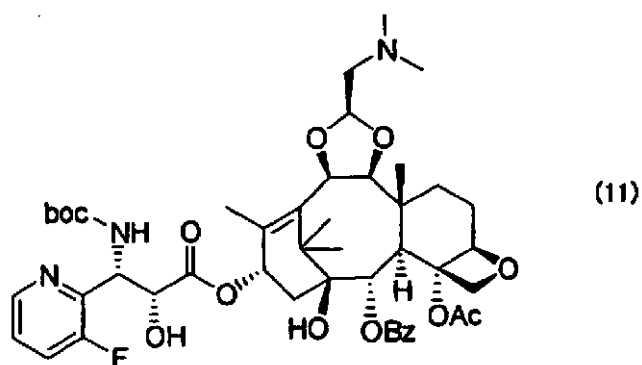
- 5 El grupo diol del derivado de taxano de fórmula (5), obtenido en el método de producción anterior, se convierte en un sustituyente deseado de acuerdo con un método conocido habitual y, adicionalmente opcionalmente, cuando el enlace entre el carbono en la posición 6 y el carbono en la posición 7 es un doble enlace, se convierte en un enlace sencillo, y/o cuando R^5 es un grupo hidroxilo que tiene un grupo protector, el grupo protector se retira, con lo que puede obtenerse con facilidad un derivado de taxano que tiene un efecto antitumoral.

- 10 En la invención, el derivado de taxano pretendido de fórmula (6) es



(en la fórmula (6), boc significa un grupo terc-butoxicarbonilo; Ac significa un grupo acetilo; Bz significa un grupo benzoilo; R^4 significa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi; n indica un número entero de 0 a 4; cuando n es 2 o mayor, entonces dos o más R^4 pueden ser iguales o diferentes; R^6 significa un grupo dimetilaminometilo o un grupo morfolino metilo). Más preferentemente el derivado de taxano pretendido de fórmula (6) es un compuesto de la siguiente fórmula general (11):

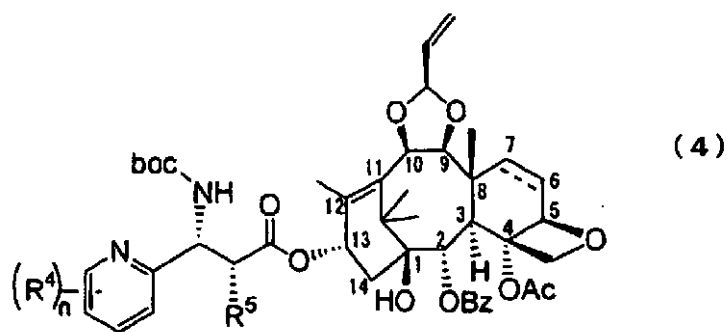
- 15



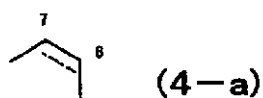
(en la fórmula (11), boc, Ac y Bz tienen los mismos significados que en el caso anterior).

- 20 Por consiguiente, la invención se refiere adicionalmente a un método eficaz y barato para producir un derivado de taxano de los siguientes (i) a (iv), en el que el producto es fácil de purificar:

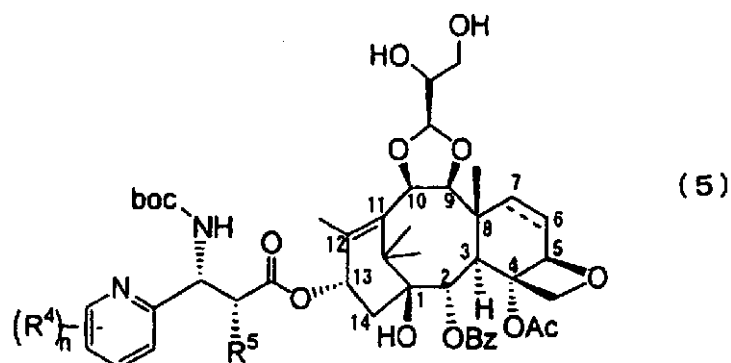
(i) Un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula genera (4):



(en la fórmula (4), la línea de puntos en parte entre la posición 6 y la posición 7 de la estructura parcial de la siguiente fórmula (4-a):



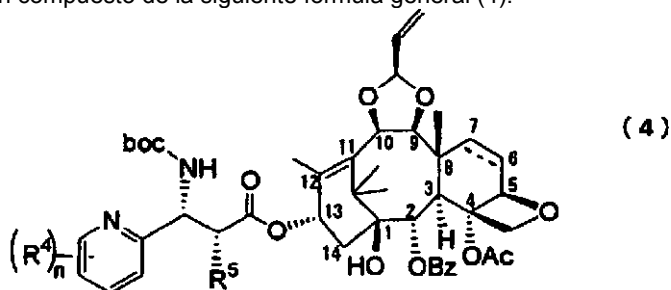
- 5 significa que el enlace de esta parte puede ser un doble enlace; boc significa un grupo terc-butoxicarbonilo; Ac significa un grupo acetilo; Bz significa un grupo benzoílo; R⁴ significa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi; n indica un número entero de 0 a 4; cuando n es 2 o mayor, entonces dos o más R⁴ pueden ser iguales o diferentes; R⁵ significa un grupo hidroxilo que opcionalmente tiene un grupo protector),
- 10 con un permanganato de metal alcalino, en presencia de una base, en al menos un disolvente seleccionado entre un grupo que consiste en piridina acuosa, tetrahidrofurano acuoso y acetona acuosa, para producir un compuesto de la siguiente fórmula general (5) o su sal, o su hidrato o solvato;



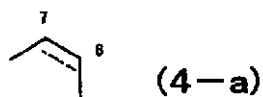
(en la fórmula (5), R⁴, n, R⁵, boc, Ac y Bz tienen los mismos significados que en el caso anterior).

- 15 (ii) Un método para producir un compuesto de la siguiente fórmula general (6) o su sal, o su hidrato o solvato, que comprende las siguientes etapas:

1) hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula general (4):

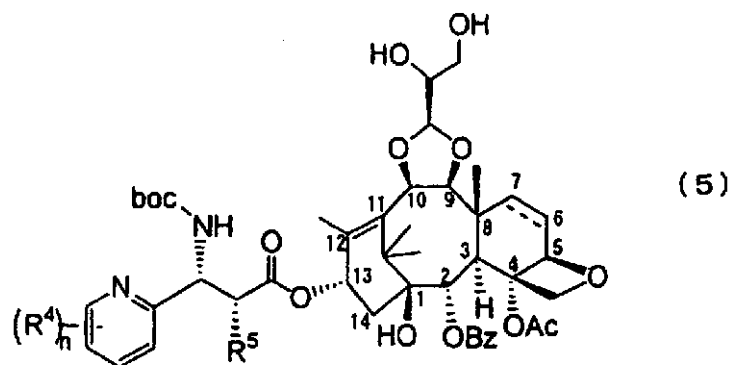


- 20 (en la fórmula (4), la línea de puntos en parte entre la posición 6 y la posición 7 de la estructura parcial de la siguiente fórmula (4-a):



significa que el enlace de esta parte puede ser un doble enlace; boc significa un grupo terc-butoxicarbonilo; Ac significa un grupo acetilo; Bz significa un grupo benzoilo; R^4 significa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi; n indica un número entero de 0 a 4; cuando n es 2 o mayor, entonces dos o más R^4 pueden ser iguales o diferentes;

5 R^5 significa un grupo hidroxilo que opcionalmente tiene un grupo protector) con un permanganato de metal alcalino, en presencia de una base, en al menos un disolvente seleccionado entre un grupo que consiste en piridina acuosa, tetrahidrofurano acuoso y acetona acuosa, para obtener un compuesto de la siguiente fórmula general (5):

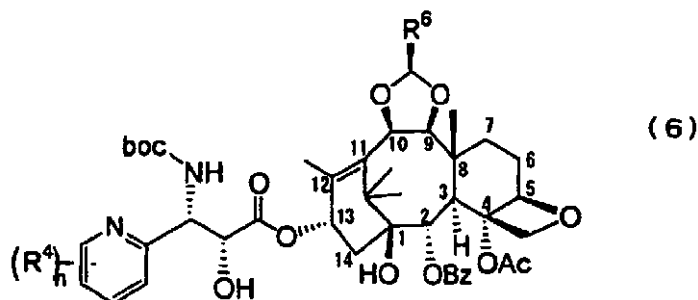


10 (en la fórmula (5), R^4 , n, R^5 , boc, Ac y Bz tienen los mismos significados que en el caso anterior).

2) una etapa de conversión del grupo $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ en el compuesto de fórmula (5) en un grupo dimetilaminometilo o un grupo morfolinometilo;

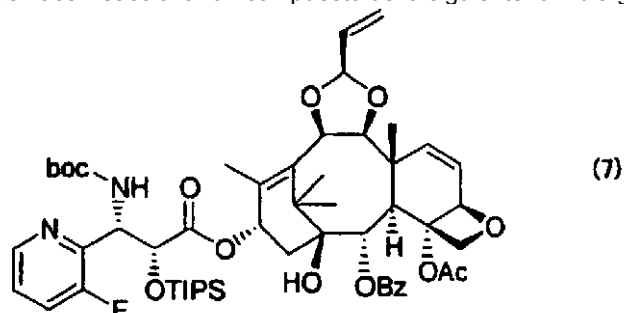
15 3) cuando el enlace entre el carbono en posición 6 y el carbono en la posición 7 es un doble enlace, una etapa de convertirlo en un enlace sencillo; y

4) cuando R^5 es un grupo hidroxilo que tiene un grupo protector, una etapa de retirar el grupo protector:



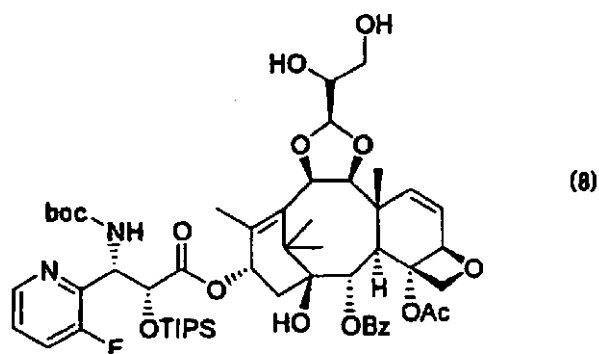
(en la fórmula (6), R^4 , n, boc, Ac y Bz tienen los mismos significados que en el caso anterior; R^6 significa un grupo dimetilaminometilo o un grupo morfolinometilo).

20 (iii) Un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula general (7):



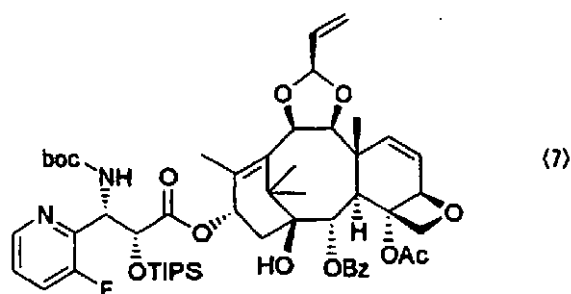
(en la fórmula (7), boc significa un grupo terc-butoxicarbonilo; Ac significa un grupo acetilo; Bz significa un grupo benzoilo y TIPS significa un grupo triisopropilsililo),

25 con permanganato potásico en piridina acuosa, o en presencia de hidróxido de litio en piridina acuosa, para producir un compuesto de la siguiente fórmula general (8) o su sal, o su hidrato o solvato:

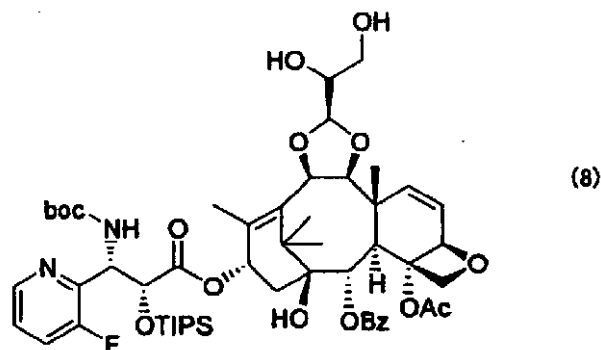


(en la fórmula (8), boc, Ac, Bz y TIPS tienen los mismos significados que en el caso anterior).

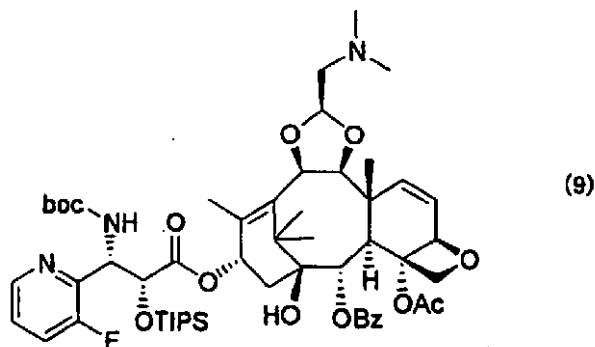
(iv) Un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula general (7):



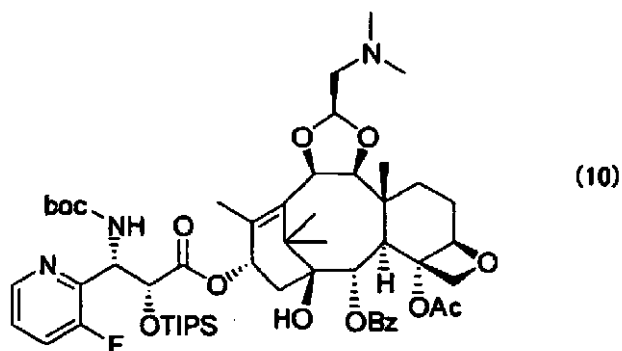
- 5 (en la fórmula (7), boc significa un grupo terc-butoxicarbonilo; Ac significa un grupo acetilo; Bz significa un grupo benzoílo y TIPS significa un grupo triisopropilsililo), con permanganato potásico en piridina acuosa, o en presencia de hidróxido de litio en piridina acuosa, para obtener un compuesto de la siguiente fórmula general (8):



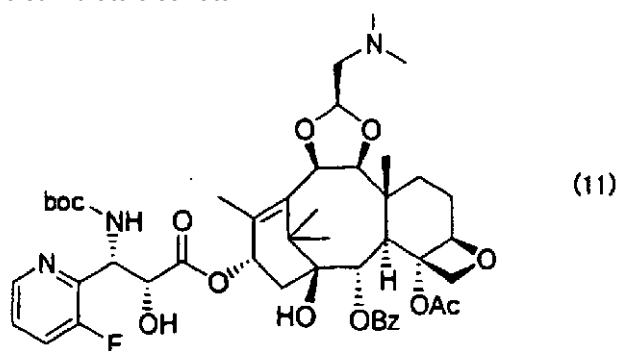
- 10 (en la fórmula (8), boc, Ac, Bz y TIPS tienen los mismos significados que en el caso anterior), después de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (8) con un peryodato de metal alcalino y, posteriormente, hacerlo reaccionar con acetoxiborohidruro sódico en presencia de ácido acético y dimetilamina, para obtener un compuesto de la siguiente fórmula general (9):



- 15 (en la fórmula (9), boc, Ac, Bz y TIPS tienen los mismos significados que en el caso anterior); y después se hace reaccionar el compuesto de fórmula (9) con un catalizador de paladio sobre carbono, en presencia de hidrógeno gas, para reducirlo de esta manera a un compuesto de la siguiente fórmula general (10):



(en la fórmula (12), boc, Ac, Bz y TIPS tienen los mismos significados que en el caso anterior; y, posteriormente, hacerlo reaccionar con una sal de fluoroamonio, para producir un compuesto de la siguiente fórmula general (11) o su sal, o su hidrato o solvato:



5

(en la fórmula (11), boc, Ac y Bz tienen los mismos significados que en el caso anterior).

Efecto de la invención

10 De acuerdo con la invención, pueden producirse derivados de taxano que tienen un efecto antitumoral, usando materiales poco tóxicos y baratos. El método es eficaz y barato, y el producto producido con el mismo se purifica fácilmente. La invención, por lo tanto, es adecuada para producción industrial de derivados de taxano.

Mejor modo para realizar la invención

15

Se describen los compuestos de los materiales de partida y los productos de la invención.

“Grupo alquilo”, “grupo alquenoilo” y “grupo alquinilo”, como se mencionan en esta descripción, pueden ser lineales o ramificados y, preferentemente, tienen de 1 (2 para el grupo alquenoilo y el grupo alquinilo) a 6 átomos de carbono.

20

“Grupo alcoxi” significa un grupo alquilo enlazado a un -O-, en el que el grupo alquilo puede estar sustituido con un grupo fenilo (que opcionalmente tiene un sustituyente). Sus ejemplos incluyen un grupo benciloxi, un grupo feniloxi, un grupo p-metoxibenciloxi. Preferentemente, el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

25

“Grupo alcoxicarbonilo” significa un grupo alquilo de enlace al átomo de oxígeno de un grupo -COO-, en el que el grupo alquilo puede estar sustituido con un grupo fenilo (que opcionalmente tiene un sustituyente). Sus ejemplos incluyen un grupo benciloxicarbonilo, un grupo feniloxicarbonilo, un grupo p-metoxibenciloxicarbonilo. Preferentemente, el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

30

“Grupo arilo” significa un grupo monovalente derivado de un núcleo hidrocarburo aromático retirando un átomo de hidrógeno del mismo, incluyendo por ejemplo un grupo fenilo, un grupo toliilo, un grupo bifenililo, un grupo naftilo. En un “grupo aminoalquilo”, el grupo amino puede enlazarse al grupo alquilo en cualquier posición del mismo y el grupo alquilo preferentemente tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

35

“Grupo alquilaminio” significa un grupo amino sustituido con un grupo alquilo o un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo (en el que los dos grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes). Preferentemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

40

“Grupo acilo” significa un grupo carbonilo (-CO-) con un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo arilo enlazado al mismo e incluye, por ejemplo, un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propanoilo, un grupo benzoilo. El grupo alquilo enlazado al mismo preferentemente tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el grupo arilo enlazado al mismo preferentemente es un grupo fenilo.

5 “Grupo heterocíclico” significa un sustituyente derivado de un compuesto heterocíclico, saturado o insaturado, monocíclico o bicíclico, que contiene uno o más átomos que constituyen el anillo seleccionados entre uno o más tipos de átomos, seleccionados entre un grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y el grupo heterocíclico puede enlazarse al compuesto en cualquier posición del mismo. El grupo heterocíclico monocíclico incluye, por ejemplo, sustituyentes derivados de compuestos heterocíclicos monocíclicos tales como pirrol, furano, tiofeno, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, imidazol, pirazol, imidazolidina, pirazolidina, oxazol, tiazol, oxadiazol, tiadiazol, piridina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, dioxano, pirano, morfolina. El grupo heterocíclico bicíclico incluye, por ejemplo, sustituyentes derivados de compuestos heterocíclicos bicíclicos, tales como benzofurano, indolidina, benzotiofeno, indol, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cromano.

15 “Grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 5 miembros o de 6 miembros de fórmula (3-a) (en la que X significa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, CH₂, CH-Y, NH o N-Y; e Y significa un grupo alquilo) (el grupo heterocíclico puede tener uno o más grupos alquilo en el átomo de carbono que constituye el anillo)” significa un sustituyente derivado de un compuesto heterocíclico saturado de 5 miembros o de 6 miembros, que inevitablemente contiene un átomo de nitrógeno como átomo constitutivo del grupo heterocíclico y esto incluye, por ejemplo, sustituyentes derivados de pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, tiazolidina, isoxazolidina, isotiazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina.

20 En la Fórmula (4), R⁵ es un grupo hidroxilo que opcionalmente tiene un grupo protector. El grupo protector en R⁵ incluye un grupo sililo sustituido, un grupo bencilo, un grupo bencilo sustituido, un grupo 1-etoxietilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. El sustituyente del grupo sililo sustituido incluye un grupo alquilo, un grupo arilo y un grupo aralquilo; y el grupo sililo sustituido incluye un grupo trimetilsililo, un grupo isopropilodimetilsililo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo tribencilsililo, un grupo t-butildifenilsililo. El sustituyente del grupo bencilo sustituido incluye un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo nitro; y el grupo bencilo sustituido incluye un grupo paranitrobencilo, un grupo parametoxibencilo. El grupo protector en R⁵ es preferentemente un grupo trialkilsililo, tal como el grupo triisopropilsililo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo trietilsililo o un grupo bencilo, más preferentemente un grupo triisopropilsililo o un grupo bencilo.

30 El compuesto de fórmula (4) es, más preferentemente, el compuesto de fórmula (7). R⁶ es un grupo dimetilaminometilo o un grupo morfolinometilo, incluso más preferentemente un grupo dimetilaminometilo.

35 El compuesto de fórmula (6) es más preferentemente el compuesto de fórmula (11).

Como se ha mencionado anteriormente en este documento, la invención se caracteriza porque el compuesto de fórmula (4) está procesado con un permanganato de metal alcalino para producir el compuesto de fórmula (5) o su sal, o su hidrato o solvato (esto puede denominarse en lo sucesivo en este documento, etapa (b)).

40 “Permanganato de metal alcalino” para su uso en la invención, incluye permanganato sódico, permanganato potásico, permanganato de cesio. Se prefiere el permanganato potásico. La proporción molar de “compuesto de fórmula (1)” a “permanganato de metal alcalino” es típicamente de 1/0,5 a 1/2, preferentemente de 1/1 a 1/1,5.

45 Aunque la base para su uso en este documento no está limitada específicamente, la base incluye piridina, carbamato potásico, trietilamina, hidróxido sódico, hidróxido de litio, amoniaco acuoso. Se prefiere piridina, hidróxido de litio, hidróxido potásico, amoniaco acuoso; y los más preferidos son piridina e hidróxido de litio. La proporción molar de “compuesto de fórmula (1)” a “base” es típicamente de 1/0,1 a 1/1, preferentemente de 1/0,2 a 1/0,8.

50 Aunque el disolvente para su uso en este documento no está limitado específicamente, siempre y cuando el disolvente sea uno inerte para la reacción. El disolvente incluye disolventes de éter, tales como tetrahidrofurano acuoso, 1,4 dioxano acuoso, dimetoxietano acuoso; y otra acetona acuosa; piridina acuosa, acetona acuosa. De estos disolventes, se prefiere el tetrahidrofurano acuoso, acetona acuosa y piridina acuosa. Lo más preferido es piridina acuosa. El contenido de agua es típicamente del 10 al 40%, preferentemente del 20 al 40%, más preferentemente del 20 al 35%. “Acuoso”, como se menciona en esta descripción para piridina acuosa, tetrahidrofurano acuoso, acetona acuosa y otros disolventes acuosos, significa que el sistema de reacción contiene cualquiera de piridina, tetrahidrofurano, acetona u otros disolventes y agua. Mezclar piridina, tetrahidrofurano, acetona u otros disolventes con agua puede conseguirse antes de la reacción con otro compuesto, o simultáneamente con la reacción con otro compuesto durante la reacción.

55 El disolvente puede ser igual a, o diferente, del tipo de base mencionado anteriormente; y cuando el disolvente y la base son iguales, entonces son preferentemente piridina, más preferentemente piridina acuosa.

60 La temperatura de reacción puede estar generalmente dentro de un intervalo de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 20 °C al punto de ebullición del disolvente, más preferentemente de 30 °C a 50 °C. El tiempo de reacción puede ser generalmente de 5 minutos a 2 horas, preferentemente de 15 minutos a 1 hora.

65 En la producción a escala industrial de compuestos, la cantidad del disolvente del sustrato de reacción es una

cuestión importante a investigar. Cuando la cantidad de disolvente para el sustrato de reacción es menor, entonces la eficacia de producción es mayor. Preferentemente, la cantidad de disolvente para el sustrato de reacción es de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 veces, más preferentemente de 15 a 40 veces, aún más preferentemente de 15 a 30 veces.

5 El compuesto de fórmula (4) en la invención puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A-9-12578.

10 En el compuesto de fórmula (5) obtenido en la invención, el grupo de $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ puede convertirse en el grupo $-\text{R}^6$ mencionado anteriormente de acuerdo con un método conocido ordinario (en lo sucesivo en este documento esto puede denominarse etapa (c)); y, opcionalmente, cuando el enlace entre el carbono en la posición 6 y el carbono en la posición 7 en el compuesto es un doble enlace, entonces el compuesto puede procesarse para convertir el doble enlace en un enlace sencillo (en lo sucesivo en este documento esto puede denominarse etapa (d)), y/o cuando R^5 es un grupo hidroxilo protector, entonces el compuesto puede procesarse para retirar el grupo protector (en lo sucesivo en este documento esto puede denominarse etapa (e)), obteniendo de esta manera el compuesto de fórmula (6).

20 Para convertir el grupo 1,2-diol en el grupo R^6 (etapa (c)), el diol puede escindirse con un agente oxidante, tal como un peryodato de metal alcalino capaz de escindir oxidativamente el grupo 1,2-diol y, después de esto, puede hacerse reaccionar de forma reductora con un compuesto correspondiente (R^6H). Para la reacción reductora, preferentemente se usa un ácido, tal como ácido acético y un agente reductor, tal como acetoxi borohidruro sódico. Cuando el grupo R^6 es un grupo dimetilaminometilo, entonces la fuente del grupo dimetilamino preferentemente es una solución de dimetilamina/metanol o clorhidrato de dimetilamina, más preferentemente clorhidrato de dimetilamina.

25 El peryodato de metal alcalino para su uso en la etapa (c) incluye peryodato de litio, peryodato sódico, peryodato potásico, etc. Se prefiere el peryodato sódico. La cantidad de peryodato de metal alcalino a usar puede calcularse a partir del número molar del compuesto de fórmula (1) usado en la etapa (b), y la proporción molar de "compuesto de fórmula (1)" a "periyodato de metal alcalino" puede ser típicamente de 1/1 a 1/4, preferentemente de 1/1 a 1/3, más preferentemente 1/2.

30 El disolvente a usar al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (5) con un peryodato de metal alcalino no está definido específicamente, y puede ser cualquiera que sea inerte para la reacción. Incluye disolventes de éter, tales como tetrahidrofurano acuoso, 1,4-dioxano, dimetoxietano acuoso; disolventes de alcohol, tales como metanol acuoso, etanol acuoso, 2-propanol acuoso y otros, como acetonitrilo acuoso, piridina acuosa, acetona acuosa, dimetilformamida acuosa. De estos disolventes, se prefiere acetonitrilo acuoso. El contenido de agua es típicamente del 10 al 90%, preferentemente del 10 al 50%, más preferentemente del 15 al 30%.

35 Cuando el compuesto de fórmula (5) se procesa con un peryodato de metal alcalino, una base puede añadirse o no, aunque preferentemente se añade al mismo. Aunque la base a añadir no está limitada específicamente, la base incluye piridina, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, trietilamina, hidróxido sódico, hidróxido de litio y es preferentemente piridina.

40 La temperatura a la que el compuesto de fórmula (5) se procesa con un peryodato de metal alcalino puede estar generalmente dentro de un intervalo de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 20 °C a 50 °C. El tiempo de reacción puede ser de aproximadamente 30 minutos a 24 horas, típicamente de 2 horas a 18 horas.

45 La cantidad de ácido, tal como ácido acético, a usar puede calcularse a partir del número molar del compuesto de fórmula (4) usado en la etapa (b), y la proporción molar de "compuesto de fórmula (4) a "ácido" puede ser típicamente de 1/0,5 a 1/4, preferentemente de 1/1 a 1/2, más preferentemente 1/1.

50 La cantidad de R^6H (por ejemplo, dimetilamina) a usar puede calcularse a partir del número molar del compuesto de fórmula (4) usado en la etapa (b) y la proporción molar de "compuesto de fórmula (4) a " R^3H " puede ser típicamente de 1/0,5 a 1/4, preferentemente de 1/1 a 1/2, más preferentemente 1/1,5.

55 La cantidad de agente reductor, tal como acetoxiborohidruro sódico, a usar puede calcularse a partir del número molar del compuesto de fórmula (4) usado en la etapa (b) y la proporción molar de "compuesto de fórmula (4)" a "agente reductor (acetoxiborohidruro sódico)" puede ser típicamente de 1/1 a 1/6, preferentemente de 1/2 a 1/4, más preferentemente 1/3.

60 Aunque el disolvente a usar para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (5) con un agente reductor no está limitado específicamente, siempre y cuando el disolvente pueda ser uno cualquiera inerte para la reacción, el disolvente incluye disolventes de éter, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano; disolventes de acetato, tales como acetato de metilo, acetato de etilo; y otros como acetonitrilo piridina, dimetilformamida. De estos disolventes, se prefiere tetrahidrofurano y acetato de etilo.

65 La temperatura de reacción a la que el compuesto de fórmula (5) se procesa con un agente reductor puede estar, generalmente, dentro de un intervalo de -78 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 0 °C al

punto de ebullición del disolvente, más preferentemente de 0 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción para que el compuesto de fórmula (5) se procese con un agente reductor puede ser de aproximadamente 30 minutos a 5 horas, típicamente de 1 hora a 3 horas.

5 Cuando el enlace entre el carbono en posición 6 y el carbono en posición 7 es un doble enlace, la reacción para convertir el doble enlace en un solo enlace (etapa (d)) puede conseguirse, concretamente, haciendo reaccionar el compuesto obtenido en la etapa anterior (c) con un catalizador de reducción, tal como paladio sobre carbono, platino sobre carbono o rutenio sobre carbono, en presencia de hidrógeno gas.

10 La fuente de hidrógeno en la etapa (d) puede ser hidrógeno gas, ácido fórmico o formiato de amonio, aunque es preferentemente formiato de amonio. A partir de la fuente de hidrógeno, se mantiene el suministro de hidrógeno al sistema de reacción hasta que la reacción se acaba sustancialmente.

15 La cantidad de catalizador, tal como paladio sobre carbono, a usar puede calcularse a partir del peso del compuesto de fórmula (4) usado en la etapa (b) y la proporción en peso de "compuesto de fórmula (4)" a "catalizador, tal como catalizador de paladio sobre carbono" puede ser típicamente de 1/0,5 a 1/1, preferentemente de 1/0,1 a 1/0,5, más ventajosamente 1/0,25.

Aunque el disolvente a usar no está limitado específicamente, el disolvente incluye disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, 2-propanol; disolventes de éter, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano; disolventes de acetato, tales como acetato de metilo, acetato de etilo y otros como acetonitrilo, piridina, dimetilformamida. De estos disolventes, se prefiere etanol.

20 Aunque dependiendo del tipo de disolvente usado, puede ser ventajoso añadir agua al disolvente. Típicamente, el contenido de agua es del 0 al 50%, preferentemente del 0 al 25%.

25 La temperatura de reacción puede variar dependiendo del disolvente usado, aunque puede estar, generalmente, dentro de un intervalo de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 20 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción puede ser de aproximadamente 1 hora a 3 días, y la reacción continuará hasta que acabe sustancialmente.

30 Cuando R⁵ es un grupo hidroxilo que tiene un grupo protector, entonces la reacción para retirar el grupo protector (etapa e)) puede conseguirse típicamente haciendo reaccionar el compuesto obtenido en la etapa anterior (b) o (c) con una sal de fluoroamonio para desprotegerlo, aunque la condición para la desprotección puede variar dependiendo del tipo del grupo protector.

35 Aunque la sal de fluoroamonio a usar en la etapa (e) no está limitada específicamente, la sal de fluoroamonio es preferentemente fluoruro de tetrabutilamonio. La cantidad de la sal de fluoroamonio a usar puede calcularse a partir del número molar del compuesto de fórmula (4) usado en la etapa (b), y la proporción de "compuesto de fórmula (4)" a "sal de fluoroamonio" puede ser típicamente de 1/0,5 a 1/10. Aunque no está definido específicamente, la sal se suministrará al sistema hasta que la reacción se termine sustancialmente.

40 Aunque el disolvente no está limitado específicamente, siempre y cuando el disolvente pueda ser uno inerte para la reacción, el disolvente incluye disolventes de éter, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano; disolventes de acetato, tales como acetato de metilo, acetato de etilo; disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, 2-propanol y otros como acetonitrilo, piridina, dimetilformamida. De estos disolventes, se prefiere acetato de etilo.

45 La temperatura de reacción puede variar dependiendo del disolvente usado, aunque generalmente estará dentro de un intervalo de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 20 °C al punto de ebullición del disolvente.

50 El derivado de taxano de fórmula (6) obtenido en la invención puede aislarse por recristalización, después de que el líquido de reacción se haya procesado. Aunque el disolvente a usar para esto no está limitado específicamente, el disolvente incluye disolventes de alcohol, tales como metanol acuoso, etanol acuoso, 2-propanol acuoso; disolventes de éter, tales como tetrahidrofurano acuoso, 1,4-dioxano acuoso, dimetoxietano acuoso y otros como acetona acuosa, acetonitrilo acuoso, N,N-dimetilformamida acuosa. De estos disolventes, se prefiere acetona acuosa. El contenido de agua del disolvente puede ser del 10 al 90%, preferentemente del 20 al 60%, más preferentemente del 20 al 40%.

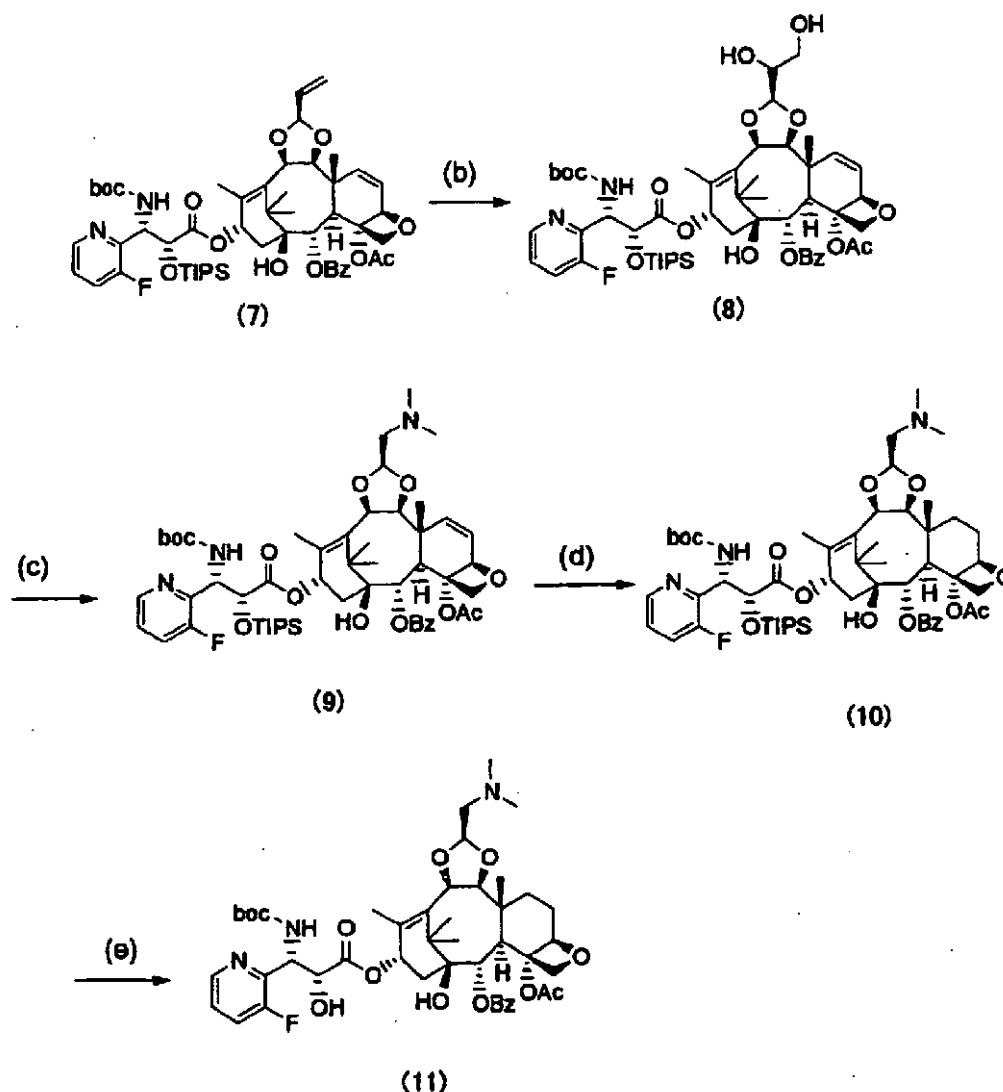
55 Como se ha mencionado anteriormente en este documento, el compuesto obtenido en la invención es preferentemente el compuesto de fórmula (6), más preferentemente el compuesto de fórmula (11).

60 Un método para producir el compuesto de fórmula (11) de acuerdo con la invención se describe concretamente a continuación en este documento.

65 Específicamente, la realización más preferida de la invención comprende producir el compuesto de fórmula (8) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (7) con un permanganato de metal alcalino en presencia de una base (etapa (b)).

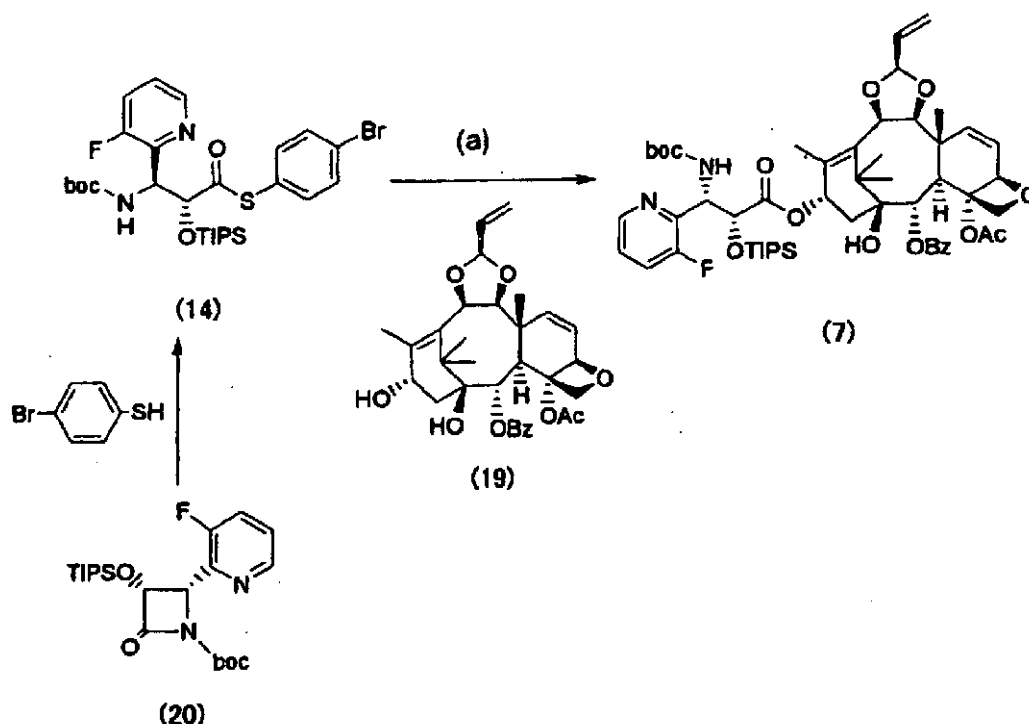
Adicionalmente, de acuerdo con la invención, el compuesto (7) puede procesarse con permanganato potásico en

5 piridina acuosa, o en presencia de hidróxido de litio en piridina acuosa, para obtener el compuesto de fórmula (8) (etapa (b)); después el compuesto (8) se procesa con un peryodato de metal alcalino, y después se procesa con acetoxiborohidruro sódico en presencia de ácido acético y dimetilamina, para obtener el compuesto de fórmula (9) (etapa (c)); y opcionalmente, el compuesto (9) se procesa con un catalizador de paladio sobre carbono en presencia de hidrógeno gas para reducirlo al compuesto de fórmula (10); y, posteriormente, esto se procesa opcionalmente con una sal de fluoroamonio para la desprotección (etapa (e)) para producir el compuesto de fórmula (11) o su sal, como en el proceso mostrado a continuación.



10 En las fórmulas, boc significa un grupo terc-butoxicarbonilo; TIPS significa un grupo triisopropilsililo; Ac significa un grupo acetilo; Bz significa un grupo benzoílo.

15 El compuesto (7) puede obtenerse de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A-2002-332287, aunque puede producirse haciendo reaccionar un nuevo compuesto de fórmula (14) con un compuesto de fórmula (19), como en el proceso (a) mencionado a continuación. El nuevo compuesto (14) puede obtenerse por esterificación de tiol (en esta descripción, esto puede denominarse tioesterificación) de {(3R, 4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-fluoro-2-piridil)-3-triisopropilsililo-2-acetidinona} de fórmula (20) con 4-bromotiofenol, como en el proceso mencionado a continuación. El compuesto (20) puede obtenerse de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A-2002-332287.



El compuesto (14) puede obtenerse por tioesterificación del compuesto (20) con 4-bromotiofenol. El compuesto (14) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (20) con un compuesto que tiene un grupo tiol, de cualquier manera habitual. En concreto, por ejemplo, el compuesto (14) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (20) con un compuesto que tiene un grupo tiol en un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de una base. El compuesto que tiene grupo tiol incluye 4-bromobenzenotiol, 4-clorobenzenotiol, 2-mercaptoimidazol, etc., al que, sin embargo, la invención no debe limitarse. El compuesto que tiene un grupo tiol es preferentemente 4-bromobenzenotiol y 4-clorobenzenotiol, más preferentemente 4-bromobenzenotiol.

La tioesterificación se realiza, preferentemente, en presencia de una base. Aunque la base no está limitada específicamente, la base incluye aminas, tales como 4-(dimetilamino)piridina, trietilamina, N,N-piridina; y sales de metal alcalino o alcalinotérreo, tales como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato de calcio, aunque preferentemente es carbonato potásico. La cantidad de base a usar puede variar dependiendo del tipo de base usada. La proporción en peso del compuesto (20) a la base típicamente es de 1/0,001 a 1/1, preferentemente de 1,1/0,1 a 1/0,3.

Aunque el disolvente no está limitado específicamente, siempre y cuando el disolvente sea uno inerte para la reacción, el disolvente incluye disolventes de éter, tales como éter diisopropílico, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano; disolventes de éter, tales como acetato de etilo, acetato de metilo; disolventes de acetona, tales como acetona, metil isobutil cetona; disolventes de amida, tales como N,N-dimetilformamida, 1,3-dimetilimidazolidinona; disolventes de hidrocarburo, tales como n-heptano, n-hexano, ciclohexano y otros como acetonitrilo, piridina, tolueno, etc. De estos disolventes, se prefiere el éter diisopropílico.

La temperatura de reacción generalmente puede estar dentro de un intervalo de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 15 °C al punto de ebullición del disolvente. El tiempo de reacción puede ser de aproximadamente 1 minuto a 36 horas, típicamente de 5 minutos a 3 horas.

Otro método para producir el compuesto (14) comprende proteger el lado ramificado de un derivado de taxano de tipo ácido carboxílico con un grupo protector adecuado, y después tioesterificar el derivado con 4-bromotiofenol. Un método para producir la ramificación lateral del derivado de taxano de tipo ácido carboxílico se describe, por ejemplo, en las siguientes referencias: J. Org. Chem., 1991, 56, 6939-6942; J. Org. Chem., 1993, 58, 255-257; J. Org. Chem., 1994, 59, 1238-1240; Tetrahedron Asymmetry, Vol. 7, No. 1, 243-262, 1996; Tetrahedron Letters, 44 (2003) 8685-8687.

Para obtener el compuesto (7) a partir del compuesto (14) (etapa (a)), el compuesto (14) puede hacerse reaccionar con un compuesto (19) en un disolvente inerte, en presencia de una base, para dar el compuesto (7). El compuesto (19) puede obtenerse de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A-2002-332287.

La proporción molar del compuesto (19) al compuesto (14) puede ser típicamente de 1/1 a 1/3, preferentemente 1/1,5.

La reacción se realiza, preferentemente, en presencia de una base. Aunque la base no está limitada específicamente, la base incluye hidruros de metal alcalino, tales como hidruro sódico, hidruro de litio, hidruro potásico; amidas de metal alcalino, tales como diisopropilamidiuro de litio, aunque es preferentemente hidruro sódico:

La proporción molar del compuesto (19) a la base puede ser típicamente de 1/1 a 1/6, preferentemente de 1/2 a 1/4. Aunque el disolvente no está limitado específicamente, siempre y cuando el disolvente sea uno cualquiera inerte para la reacción, el disolvente incluye disolventes de éter, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, dimetoxietano y otros como acetonitrilo, acetato de etilo, dimetilformamida, tolueno, etc. De estos disolventes se prefieren disolventes de éter y, el más preferido, es dimetoxietano.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo del disolvente usado, aunque generalmente puede estar dentro de un intervalo de -78 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 0 °C a 30 °C. La reacción continuará generalmente durante aproximadamente 10 minutos a 10 horas, típicamente de 1 hora a 5 horas hasta que haya acabado sustancialmente.

Esta etapa se efectúa preferentemente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno o argón. El compuesto (7) puede aislarse por recristalización después de que el líquido de reacción se haya procesado. Aunque el disolvente para ello no está limitado específicamente, el disolvente incluye disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, 2-propanol; disolventes de éter, tales como éter diisopropílico y otros como acetonitrilo, acetato de etilo, tolueno, etc. De estos disolventes, se prefiere el etanol.

La pureza del compuesto recristalizado (7) puede aumentarse adicionalmente mediante la purificación en suspensión del mismo. El disolvente a usar para ello incluye disolventes de hidrocarburo, tales como hexano, heptano, ciclohexano y sus mezclas; disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, isopropanol y otros como éter diisopropílico, acetonitrilo, etc. De estos disolventes, se prefiere una mezcla hexano/ciclohexano.

El compuesto (7) obtenido en la etapa (a) anterior puede procesarse adicionalmente en la etapa (b) a la etapa (e) para obtener el compuesto (11). La etapa (b) a la etapa (e) y el método de purificación del compuesto de la fórmula (11) obtenido después de las etapas es como se ha descrito anteriormente en este documento. Adicionalmente, de acuerdo con la invención, el proceso de la etapa (a) a la etapa (e) puede realizarse a una escala industrial y el derivado de taxano pretendido de fórmula (3) puede obtenerse eficazmente.

El compuesto obtenido en la invención puede ser una forma libre, aunque puede ser también una sal de adición de ácidos. La sal de adición de ácidos incluye sales de ácido inorgánico, tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, bromhidratos, yodhidratos, fosfatos y sales orgánicas, tales como acetatos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluensulfonatos, citratos, maleatos, fumaratos, lactatos. Además, el compuesto puede ser también un hidrato o un solvato para el que el disolvente incluye metano, etanol, propanol, butanol, acetona, acetonitrilo, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, etc.

El compuesto obtenido en la invención puede usarse como medicinas y puede tratar cánceres en base a su efecto antitumoral. El sujeto para el tratamiento incluye diversos cánceres, tales como cáncer de pulmón, cáncer de órganos digestivos, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer cervicocerebral, cáncer de sangre, cáncer renal, tumor de testículos, etc.

El compuesto obtenido en la invención puede administrarse como varias inyecciones, para inyección intravenosa, inyección intramuscular o subcutánea o en otras diversas vías, tales como administración oral o administración percutánea. De dichas vías de administración, se prefiere la administración oral desde el punto de vista de alcanzar los efectos mencionados a continuación en este documento. Para administración oral, el compuesto puede ser una forma libre o una sal del mismo.

Para preparar medicinas y agentes antitumorales, las preparaciones adecuadas pueden seleccionarse dependiendo de sus vías de administración, y pueden prepararse en diversos métodos de formulación generalmente empleados para preparar diversas preparaciones. La forma de preparación del agente antitumoral de la invención o para administración oral incluye, por ejemplo, comprimidos, polvos gránulos, cápsulas. Las otras formas de preparación son soluciones, jarabes, elixires, suspensiones oleosas o acuosas. De estas se prefieren cápsulas, comprimidos y soluciones. Las inyecciones pueden contener un estabilizador, un conservante o un promotor de disolución, etc. Una solución que puede contener estos aditivos auxiliares puede liofilizarse en una preparación sólida, que puede formarse en una inyección líquida antes de su uso.

Las preparaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. En la preparación de estas preparaciones un agente de suspensión y un emulsionante pueden añadirse a las mismas como aditivos. El compuesto de la invención puede usarse para el tratamiento de cáncer de mamíferos, especialmente seres humanos. En el caso de que el compuesto se administre a un ser humano, entonces es deseable que el compuesto se administre una vez al día y repetidamente a los intervalos adecuados. La dosis del compuesto es preferentemente de aproximadamente 0,5 mg a 50 mg, más preferentemente de aproximadamente 1 mg a 20 mg por m² de superficie corporal de un caso al que debe administrarse el compuesto.

60 Ejemplo

La invención se describe en detalle con referencia a los siguientes Ejemplos. En esta descripción, pueden usarse las siguientes abreviaturas, para simplificación.

65 Boc: grupo terc-butoxicarbonilo.
Ac: grupo acetilo.
Bz: grup benzoílo.

TIPS: grupo triisopropilsililo.

Compuesto 19: (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-5,20-epoxi-1,13-dihidroxi-9,10-[(1S)-2-propenilidendioxi]tax-6,11-dieno.

5 Compuesto 14: (2R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-2-[(triisopropilsilil)oxi]propanoato de S-(4-bromofenilo).

Compuesto 7: (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-5,20-epoxi-1-hidroxi-9,10-[(1S)-2-propenilidendioxi]tax-6,11-dien-13-ilo.

10 Compuesto 8: (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-5,20-epoxi-1-hidroxi-9,10-[(1S)-2,3-dihidroxi-propilidendioxi]tax-6,11-dien-13-ilo.

Compuesto 9: (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-9,10-[(1S)-2-(dimetilamino)etilidendioxi]-5,20-epoxi-1-hidroxi-6,11-dien-13-ilo.

15 Compuesto 10: (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-9,10-[(1S)-2-(dimetilamino)etilidendioxi]-5,20-epoxi-1-hidroxi-11-en-13-ilo.

20 Compuesto 11: (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-propionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-9,10-[(1S)-2-(dimetilamino)etilidendioxi]-5,20-epoxi-1-hidroxi-11-en-13-ilo.

Ejemplo1:

25 <Confirmación de la dihidroxilación del Compuesto 7 con permanganato potásico (KMnO₄)>

En este documento se confirmó que el compuesto 7 pueda estar o no dihidroxilado con KMnO₄. Se disolvieron 100 mg (0,0995 mmol) del compuesto 7 en 2 ml de un disolvente y agua (H₂O) y, a temperatura ambiente, se añadieron 0,0995 mmol de KMnO₄ al mismo. El progreso de la reacción se investigó por HPLC. El resultado se muestra en la

30 Tabla 1.

[Tabla 1]

	Disolvente	Agua (μl)	Tiempo (h)	Proporción del Compuesto 8 en el producto (%)
1	acetona	20	2	8,8
2	acetona	200	2	43,0
3	acetona	200	4	43,2
4	tetrahidrofurano	20	2	3,2
5	tetrahidrofurano	200	2	37,5
6	tetrahidrofurano	200	4	38,0
7	acetonitrilo	20	2	4,5
8	acetonitrilo	200	2	11,1

Este experimento confirmó la dihidroxilación del compuesto 7 con KMnO₄. La reacción transcurrió en un disolvente de acetona o tetrahidrofurano (THF) en el que, sin embargo, se formó una gran cantidad de impurezas. Cuando el

35 contenido de agua del disolvente aumentó, entonces la reacción transcurrió hacia acetona o THF. El compuesto 7 era insoluble en acetonitrilo.

Ejemplo 2:

40 <Influencia del disolvente sobre la dihidroxilación del Compuesto 7 con KMnO₄>

Se ensayaron otros disolventes de reacción distintos de THF y acetona, usados en el Ejemplo 1. Se investigaron los disolventes capaces de disolver el compuesto 7 y capaces de aceptar la reacción como un disolvente mixto del mismo con agua. Como resultado, se descubrió que, de los 11 tipos de disolventes (piridina, acetilacetona, dimetoxiacetona, éter, piperidina, trietilamina, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, ácido acético, anhídrido acético), la

45 piridina es buena para la reacción. Se disolvieron 100 mg (0,0995 mmol) del compuesto 7 en piridina, se añadió H₂O y KMnO₄ se añadió al mismo. Después de 15 minutos, el progreso de la reacción se analizó por HPLC. El resultado se muestra en la Tabla 2. En la Tabla 2, "% de área" significa la proporción de cada área de pico a la suma total de todas las áreas de pico, calculado en base a cada área de pico obtenida en HPLC.

50

[Tabla 2]

	Disolvente						Agente de oxidación	Producto (% de área)		
	Piridina (ml)	Proporción de piridina (volumen) a compuesto 7 (masa)	Acetona (ml)	Proporción de acetona (volumen) a compuesto 7 (peso)	H ₂ O (ml)	Proporción de agua (volumen) a compuesto 7 (peso)		Compuesto 8	Compuesto 7	Otros
1	1	10	1	10	0,7	7	0,209	69,5	n.d. ^{a)}	6,8
2	2	20	0	0	1	10	0,209	75,9	n.d.	4,9
3	2	20	0	0	1	10	0,149	85,5	n.d.	4,5
5	2	20	0	0	0,5	5	0,119	63,3	14,0	6,1
6	3	30	0	0	0	0	0,209	traza	-	-
7	1,5	15	0	0	0,75	7,5	0,119	82,4	2,0	3,4
8	1	10	0	0	0,5	5	0,119	82,5	0,6	4,7

a) n.d. significa "no detectado".

El experimento anterior confirmó la dihidroxilación del compuesto 7 con KMnO_4 en el disolvente de piridina. Muestra que, cuando no se añade agua al disolvente de piridina, entonces la reacción no transcurre (Caso 6).

Ejemplo 3:

5

<Influencia de la base sobre la dihidroxilación del Compuesto 7 con KMnO_4 >

10

Se investigó la influencia, si la hubiera, de una base sobre la dihidroxilación del compuesto 7 con KMnO_4 . 50 mg del compuesto 7 (0,0497 mmol), disueltos en un disolvente, se hicieron reaccionar con KMnO_4 a temperatura ambiente en presencia de diversas bases, y el progreso de la reacción se investigó por HPLC. El resultado se muestra en la Tabla 3. En la Tabla 3, “% de área” significa la proporción de cada área de pico a la suma total de todas las áreas de pico, calculado en base a cada área de pico obtenida en HPLC.

[Tabla 3]

	Disolvente						Agente oxidante	Base	Producto (% de área)		
	Piridina (ml)	Proporción de piridina (volumen) a compuesto 7 (peso)	THF (ml)	Proporción de THF (volumen) a compuesto 7 (peso)	Agua (ml)	Proporción de agua (volumen) a compuesto 7 (peso)			Compuesto 8	Total de impurezas	Materiales de partida residuales
1	1	20	0	0	0,675	13,5	KMnO ₄ (mmol)	no	71	27	2,2
2	1	20	0	0	0,675	13,5	0,746	carbonato potásico (0,249)	73	20	7,2
3	1	20	0	0	0,675	13,5	0,746	TEA (0,149)	58	15	27
4	1	20	0	0	0,675	13,5	0,746	LiOH (0,0497)	88	9,5	2,4
5	1	20	0	0	0,675	13,5	0,746	NaOH (0,0497)	84	14	2,3
6	1,5	30	0	0	0,550	11	0,0647	LiOH (0,0373)	88	12	0,2
7	0	0	1,5	30	0,550	11	0,124	LiOH (0,0373)	90	9,3	0,7

Añadir una base al sistema de reacción redujo la formación de impurezas. Esto puede deberse a que la base añadida al sistema controla la reactividad de KMnO_4 , que tiene una fuerte potencia de oxidación, de manera que el KMnO_4 podría promover la oxidación, no tanto como la descomposición de la sustancia de partida.

5 Ejemplo 4:

<Influencia del volumen de disolvente sobre la dihidroxilación del Compuesto 7 con KMnO_4 >

10 En la producción a escala industrial de compuestos, la cantidad de disolvente al sustrato de reacción es también una cuestión importante a investigar. Cuando la cantidad de disolvente respecto al sustrato de reacción es menor, entonces la eficacia de producción es mayor. Por consiguiente, en este documento se investiga la influencia de la cantidad de un disolvente, piridina acuosa sobre la dihidroxilación del compuesto 7 con KMnO_4 .

15 La cantidad del compuesto 7 (50 mg, 0,0497 mmol), KMnO_4 (0,0647 mmol) e hidróxido de litio (0,00995 mmol) se mantuvo constante, y la proporción de piridina acuosa (volumen) a compuesto 7 (peso) se varió. El resultado se muestra en la Tabla 4. En la Tabla 4, “% de área” significa la proporción de cada área de pico a la suma total de todas las áreas de pico, calculado en base a cada área de pico obtenida en HPLC.

[Tabla 4]

	Disolvente			Producto (% de área)	
	piridina acuosa (ml)	proporción de piridina acuosa (volumen) a compuesto 7 (peso)	contenido de agua (%)	compuesto 8	compuesto 7
1	1,50	30	30	89,0	0,0
2	1,25	25	30	88,4	0,0
3	1,00	20	30	87,5	0,0
4	0,75	15	30	86,3	0,1
5	1,50	30	25	87,0	0,3
6	1,25	25	25	87,9	0,1
7	1,00	20	25	87,7	0,0
8	0,75	15	25	87,6	0,0

20 El experimento anterior muestra que, cuando la proporción de piridina acuosa (volumen) a compuesto 7 (peso) es 15 veces o más, entonces el compuesto 8 se produce bien (comparación entre el caso 1 y el caso 4 o comparación entre el caso 5 y el caso 8).

25 **Ejemplo 5:**

<Producción de (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-5,20-epoxi-1-hidroxi-9,10-[(1S)-2-propenilidendioxi]tax-6,11-dien-13-ilo (compuesto 7)>

30 <Producción de (2R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-2-[(triisopropilsilil)oxi]propanotioato de S-(4-bromofenilo) (compuesto 14)>

35 Un residuo concentrado (70,9 mmol) de (3R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-fluoro-2-piridil)-3-triisopropilsililoxi-2-acetidinona (compuesto 20) se disolvió en éter diisopropílico (240 ml) y 4-bromotiofenol (15,5 g, 82,0 mmol) y se añadió carbonato potásico (3 g) al mismo y se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. La desaparición de (3R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-fluoro-2-piridil)-3-triisopropilsililoxi-2-acetidinona se confirmó y después se añadieron agua (200 ml) y éter diisopropílico (120 ml) al mismo y se sometió a separación líquido-líquido. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (150 ml) y después con agua saturada con solución salina (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener un residuo de (2R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-2-[(triisopropilsilil)oxi]propanotioato de S-(4-bromofenilo) (compuesto 14) (45,3 g).

40 Compuesto 14: (2R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-2-[(triisopropilsilil)oxi]propanotioato de S-(4-bromofenilo)

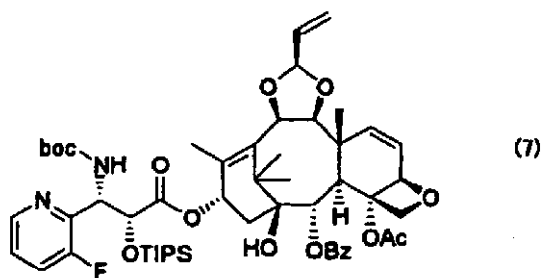
45 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1,07-1,10 (21H, m), 1,42 (9H, s), 4,82 (1H, d, J=4,2 Hz), 5,58 (1H, dd, J=9,5, 4,2

Hz), 6,10 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,18 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,41 (1H, t, J=8,8 Hz) 7,52 (2H, dt, 8,5, 2,2 Hz) 8,39 (1H, d, J=4,6 Hz).

<Producción del Compuesto 7>

5 Se añadió dimetoxietano (179 ml) a hidruro sódico (6,37 g, contenido 55 %, 146 mmol) y el sistema se purgó con gas nitrógeno. Enfriando con agua enfriada con hielo el (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-5,20-epoxi-1,13-dihidroxi-9,10-[(1S)-2-propenilidendioxi]tax-6,11-dieno (25.5 g, 44.9 mmol), disuelto en dimetoxietano (204 ml), se añadió gota a gota al mismo. A continuación, el residuo de reacción anterior, (2R,3S)-3-
10 [(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-2-[(trisiopropilsilil)oxi]propanoato de S-(4-bromofenilo) (45,0 g, aproximadamente 67,4 mmol), disuelto en dimetoxietano (128 ml), se añadió gota a gota al mismo, tardando 10 minutos. Después, el enfriamiento del sistema con agua enfriada con hielo se detuvo, y este se agitó durante aproximadamente 1 hora. La terminación de la reacción se confirmó, y después esto se extrajo con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 4% (300 ml) y se añadió al mismo acetato de etilo (500 ml), y se sometió a
15 separación líquido-líquido. La fase orgánica se extrajo, se lavó con agua saturada con solución salina (300 ml), y después se concentró a presión reducida. Se añadió etanol (510 ml) al residuo concentrado, se disolvió con calor a 50 °C y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, esto se agitó adicionalmente durante 4 horas con enfriamiento con agua enfriada con hielo, y el cristal precipitado se extrajo por filtración. El precipitado se formó en una suspensión con heptano (530 ml), se filtró y se secó a presión reducida a 50 °C para
20 obtener el compuesto del título (31,7 g, 31,5 mmol).

Compuesto 7: (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino-3-(3-fluoro-2-piridinil)-2-trisiopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-5,20-epoxi-1-hidroxi-9,10-[(1S)-2-propenilidendioxi]tax-6,11-dien-13-ilo



25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 0,88-0,92 (21H, m), 1,33 (3H, s), 1,38 (9H, s), 1,56 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,76 (3H, s), 2,41 -2,45 (2H, m), 2,51 (3H, s), 3,14 (1H, d, J = 5,8 Hz), 4,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,33 (2H, s), 4,90 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,94 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,19-5,22 (2H, m), 5,48 (1H, d, J = 10,3 Hz), 5,58-5,64 (2H, m), 5,70 (1H, dd, J = 10,3, 4,4 Hz), 5,96-6,14 (5H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,41 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,49 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,59(1 H, t, J = 7,5 Hz), 8,17 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,40 (1H, d, J =4,4 Hz).

Ejemplo 6:

35 <Método de producción para (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino-3-(3-fluoro-2-piridinil)-2-hidroxi)propionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-9,10-[(1S)-2-(dimetilamino)etilidendioxi]-5,20-epoxi-1-hidroxitax-11-en-13-ilo (Compuesto 11)>

40 Se añadieron piridina (39 l) y agua (9,2 l) a (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino-3-(3-fluoro-2-piridinil)-2-trisiopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-5,20-epoxi-1-hidroxi-9,10-[(1S)-2-propenilidendioxi]tax-6,11-dien-13-ilo (compuesto 7) (1,31 kg, 1,30 mol) y se agitó a temperatura ambiente y se añadió solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (0,98 l, 0,98 mol) y 50 g/l de solución acuosa de permanganato potásico (5,35 l, 1,69 mol) se añadieron al mismo, y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo, solución acuosa de ácido cítrico al 10% y agua saturada con solución salina a la mezcla de
45 reacción, se extrajo y se sometió a separación líquido-líquido. La fase orgánica se extrajo, se lavó con una mezcla de solución acuosa de ácido cítrico al 10% y agua saturada con solución salina, y después con una mezcla de solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 4% y agua saturada con solución salina, y se concentró a presión reducida para obtener un residuo de (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino-3-(3-fluoro-2-piridinil)-2-
50 triisiopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-5,20-epoxi-1-hidroxi-9,10-[(1S)-2,3-propenilidendioxi]tax-6,11-dien-13-ilo (compuesto 8).

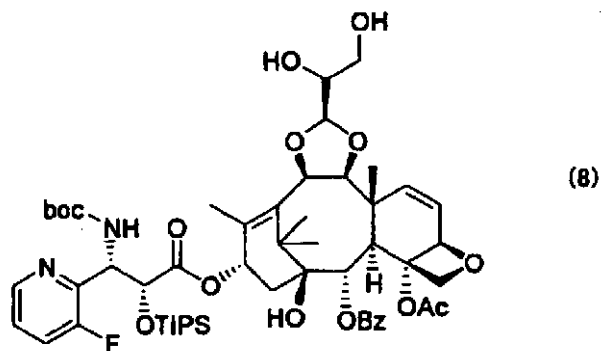
El residuo se disolvió en acetonitrilo (26 l), y se añadió al mismo peryodato sódico (0,557 kg, 2,61 mol) disuelto en piridina (1,3 l) y agua (5,2 l), y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas. La terminación de la reacción se confirmó y se añadió solución de tiosulfato sódico acuoso al 20% al mismo y se agitó un tiempo.
55 Después, esto se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El líquido concentrado se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se extrajo, se lavó dos veces con una mezcla de ácido clorhídrico 2 N y

agua saturada con solución salina, y después una vez con una mezcla de hidrogenocarbonato sódico al 4% y agua saturada con solución salina. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, después se concentró a presión reducida y se añadieron tetrahidrofurano (13 l), ácido acético (74,5 ml, 1,30 mol) y 2 mol/l de solución de dimetilamina-metanol (0,98 l, 1,95 mol) a la misma y se agitó con enfriamiento con agua enfriada con hielo. Se añadió acetoxiborohidruro sódico (552 g, 2,00 mol) a la misma y se agitó durante aproximadamente 2 horas. Después de que se confirmara la terminación de la reacción, esto se extrajo con hidrogenocarbonato sódico al 4% y se añadió acetato de etilo al mismo, y se sometió a una separación líquido-líquido. La fase orgánica se lavó con una mezcla de agua y agua saturada con solución salina, después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad a presión reducida para obtener un residuo de (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-9,10-[(1S)-2-(dimetilamino)etilidendioxi]-5,20-epoxi-1-hidroxitax-6,11-dien-13-ilo (compuesto 9).

El residuo se disolvió en etanol (17 l) y formiato de amonio (0,41 kg) y se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,65 g, contenido de agua 50 %) al mismo y se agitó a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 1 hora. Después, el formiato de amonio (0,41 kg) se añadió de nuevo al mismo y se agitó durante 2 horas. La terminación de la reacción se confirmó, el paladio sobre carbono se retiró por filtración, el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida obteniendo un residuo de (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-9,10-[(1S)-2-(dimetilamino)etilidendioxi]-5,20-epoxi-1-hidroxitax-11-en-13-ilo (compuesto 10).

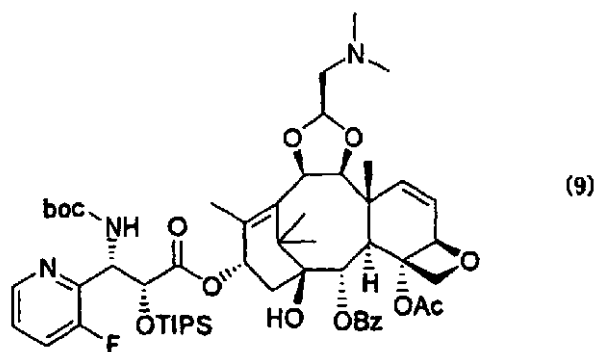
El residuo se disolvió en acetato de etilo (13 l) y se añadió 1 mol/l de solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1,3 l, 1,30 mol) al mismo y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. La terminación de la reacción se confirmó por HPLC y después se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico al 4% al mismo para extracción y separación líquido-líquido. La fase orgánica se lavó con agua saturada con solución salina, y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en acetona (15,2 l), después se añadió agua (10,2 l) al mismo y, posteriormente, se añadió un cristal de siembra al mismo y se agitó durante una noche. A continuación, con agitación adicional y con enfriamiento con agua enfriada con hielo, esto se enfrió durante aproximadamente 7 horas y, después, el cristal se extrajo por filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (compuesto 11, 543 g).

Compuesto 8: (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-5,20-epoxi-1-hidroxi-9,10-[(1S)-2,3-dihidroxi-propilidendioxi]tax-6,11-dien-13-ilo



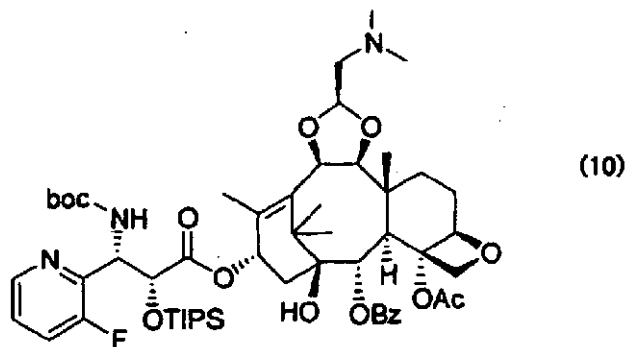
EM (FAB) m/z: 1039 [M+H]⁺
EMAR (FAB) m/z: 1039,4967 valor calculado como [M+H]⁺ 1039,4999

Compuesto 9: (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-9,10-[(1S)-2-(dimetilamino)etilidendioxi]-5,20-epoxi-1-hidroxitax-6,11-dien-13-ilo



5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 0,87-0,92 (21H, m), 1,32 (3H, s), 1,38 (9H, s), 1,55 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,75 (3H, s), 2,39 (6H, s), 2,42-2,45 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J=5,1,13,2$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J=4,2,13,2$ Hz), 3,14 (1H, d, $J=5,8$ Hz), 4,01 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 4,32 (2H, s), 4,90-4,94 (2H, m), 5,00 (1H, t, $J=4,9$ Hz), 5,15 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 5,63 (1H, d, $J=9,8$ Hz), 5,69 (1H, dd, $J=9,8, 4,4$ Hz), 5,95 (1H, d, $J=5,8$ Hz), 6,07-6,13 (3H, m), 7,26-7,28 (1H, m), 7,41 (1H, t, $J=9,2$ Hz), 7,49 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 7,59 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 8,17 (2H, d, $J=7,5$ Hz), 8,40 (1H, d, $J=4,4$ Hz).

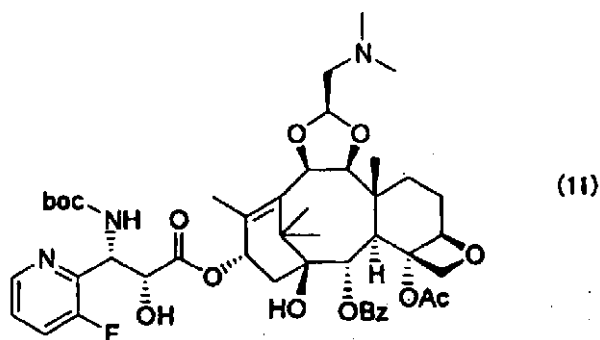
10 Compuesto 10: (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-9,10-[(1S)-2-(dimetilamino)etilidendioxi]-5,20-epoxi-1-hidroxitax-11-en-13-ilo.



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 0,83-0,93 (21H, m), 1,35 (3H, s), 1,38 (9H, s), 1,52 (3H, s), 1,56-2,07 (5H, m), 1,62 (3H, s), 1,81 (3H, s), 2,34-2,43 (2H, m), 2,38 (6H, s), 2,49 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J=5,4, 13,2$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J=3,4, 13,2$ Hz), 2,98 (1H, d, $J=5,4$ Hz), 4,17 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 4,22 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 4,36 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 4,96 (2H, s), 5,00 (1H, t, $J=4,8$ Hz), 5,22 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 5,60 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 5,98 (1H, d, $J=4,9$ Hz), 6,08-6,10 (2H, m), 7,26-7,28 (1H, m), 7,40 (1H, t, $J=9,2$ Hz), 7,48 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 7,59 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 8,16 (2H, d, $J=7,5$ Hz), 8,40 (1H, d, $J=3,9$ Hz).

20

Compuesto 11: (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-3-propionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-9,10-[(1S)-2-(dimetilamino)etilidendioxi]-5,20-epoxi-1-hidroxitax-11-en-13-ilo



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 1,29 (3H, s), 1,41 (9H, s), 1,49 (3H, s), 1,63 (3H, s), 1,79 (3H, s), 1,86-2,08 (5H, m), 2,32-2,38 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,38 (6H, s), 2,66 (1H, dd, J=5,4, 13,6 Hz), 2,75 (1H, dd, J=3,9, 13,6 Hz), 2,94 (1H, d, J=4,9 Hz), 4,14 (1H, d, J=6,9 Hz), 4,23 (1H, d, J=8,3 Hz), 4,33 (1H, d, J=8,3 Hz), 4,68 (1H, d, J=2,9 Hz), 4,92 (1H, s), 5,02 (1H, t, J=4,9 Hz), 5,25 (1H, d, J=6,8 Hz), 5,65 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,00 (1H, d, J=4,9 Hz), 6,09 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,21 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,28-7,33 (1H, m), 7,43-7,49 (3H, m), 7,60 (1H, t, J=7,3 Hz), 8,14 (2H, d, J=7,3 Hz), 8,40 (1H, d, J=4,4 Hz).

Ejemplo 7:

<Método de Producción 2 para (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-9,10-[(1S)-2-(dimetilamino)etilidendioxil]-5,20-epoxi-1-hidroxitax-11-en-13-ilo (compuesto 11)>

Se añadieron piridina (450 ml) y agua (25,9 ml) a (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-5,20-epoxi-1-hidroxi-9,10-[(1S)-2-propenilidendioxil]tax-6,11-dien-13-ilo (compuesto 7) (30,0 g, 29,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente y se añadió solución acuosa de hidróxido de litio 4 N (1,49 ml, 5,96 mmol), 50 g/l de solución acuosa de permanganato potásico (122,6 ml, 38,8 mmol) se añadieron al mismo y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo, solución acuosa de ácido cítrico al 10% y agua saturada con solución salina a la mezcla de reacción para la extracción y separación líquido-líquido. La fase orgánica se extrajo, se lavó con una mezcla de solución acuosa de ácido cítrico al 10% y agua saturada con solución salina, y después con una mezcla de solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 4% y agua saturada con solución salina, y posteriormente se concentró a presión reducida para obtener un residuo de (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-5,20-epoxi-1-hidroxi-9,10-[(1S)-2,3-propenilidendioxil]tax-6,11-dien-13-ilo (compuesto 8).

El residuo se disolvió en acetonitrilo (300 ml), y se añadieron al mismo peryodato sódico (12,8 g, 59,7 mmol), disuelto en piridina (30 ml), y agua (100 ml), y se agitó a 40 °C durante aproximadamente 2 horas. Después de que se confirmara la terminación de la reacción, se añadió solución acuosa de tiosulfato sódico al 20% al mismo y se agitó durante un tiempo y después se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla concentrada se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se extrajo, se lavó dos veces con una mezcla de ácido clorhídrico 2 N y agua saturada con solución salina y, después, una vez con una mezcla de hidrogenocarbonato sódico al 4% y agua saturada con solución salina. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y se añadieron tetrahidrofurano (300 ml), ácido acético (1,70 ml, 29,8 mmol) y 2 mol/l de solución de dimetilamina-metanol (22,4 ml, 44,8 mmol) al mismo, y se agitó con enfriamiento con agua enfriada con hielo. Se añadió al mismo acetoxiborohidruro sódico (13,9 g, 65,6 mmol) y se agitó durante aproximadamente 2 horas. Después, la terminación de la reacción se confirmó y se añadieron hidrogenocarbonato sódico al 4% y acetato de etilo al mismo para la extracción y separación líquido-líquido. La fase orgánica se lavó con una mezcla de agua y agua saturada con solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad a presión reducida para obtener un residuo de (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-9,10-[(1S)-2-(dimetilamino)etilidendioxil]-5,20-epoxi-1-hidroxitax-6,11-dien-13-ilo (compuesto 9).

El residuo se disolvió en etanol (240 ml), se añadió carbón activado (5,10 g) al mismo, se agitó a 40 °C durante aproximadamente 30 minutos, se filtró y se añadieron etanol (150 ml), agua (83 ml), formiato de amonio (9,5 g) y paladio sobre carbono al 10% (15 g, contenido de agua 50%) al filtrado y se agitó a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 30 minutos. Se añadió de nuevo formiato de amonio (4,7 g) al mismo y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La terminación de la reacción se confirmó, después el paladio sobre carbono se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (300 ml) al líquido concentrado para la extracción y separación líquido-líquido. La fase acuosa se lavó con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 4% y después con agua saturada con solución salina. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad a presión reducida para obtener un residuo de (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-9,10-[(1S)-2-(dimetilamino)etilidendioxil]-5,20-epoxi-1-hidroxitax-6,11-dien-13-ilo (compuesto 10).

El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml) y se añadió al mismo 1 mol/l de solución de fluoruro de teatrabutilamonio en tetrahidrofurano (30 ml, 30 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Después de que se confirmara la terminación de la reacción, una mezcla de solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 4% y agua saturada con solución salina se añadió al mismo para extracción y separación líquido-líquido. La fase orgánica se lavó con agua saturada con solución salina, y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en acetona (332 ml) y se añadió agua (222 ml) al mismo, y después un cristal de siembra se añadió al mismo y se agitó durante una noche. A continuación, con agitación adicional y con enfriamiento con agua enfriada con hielo, esto se enfrió durante aproximadamente 5 horas y el cristal se extrajo por filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (compuesto 11, 15,2 g).

Ejemplo 8:

<Método de Producción 3 para (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-9,10-[(1S)-2-(dimetilamino)etilidendioxi]-5,20-epoxi-1-hidroxitax-6,11-dien-13-ilo (Compuesto 11)>

5 Un residuo concentrado de (3R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-fluoro-2-piridil)-3-triisopropilsililoxi-2-acetidinona (92,7 mmol) se disolvió en éter diisopropílico (410 ml) y se añadieron al mismo 4-bromotiofenol (18,4 g, 97,3 mmol) y carbonato potásico (14,7 g) y se agitaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. La desaparición de (3R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-fluoro-2-piridil)-3-triisopropilsililoxi-2-acetidinona se confirmó y se añadió agua (290 ml) al mismo para la separación líquido-líquido. La fase orgánica se separó, se lavó con agua saturada con solución salina (290 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. La materia insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo de (2R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-2-[(triisopropilsilil)oxi]propanoato de S-(4-bromofenilo).

15 Por otro lado, se añadió dimetoxietano (280 ml) a hidruro sódico (7,41 g, contenido del 60%, 185 mmol) y el sistema se purgó con nitrógeno gas. Después, con enfriamiento con agua enfriada con hielo, (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-5,20-epoxi-1,13-dihidroxi-9,10-[(1S)-2-propenilidendioxi]tax-6,11-dieno (35,0 g, 61,8 mmol), disuelto en dimetoxietano (245 ml), se añadió gota a gota al mismo. A continuación, el residuo de reacción anterior, (2R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-2-[(triisopropilsilil)oxi]propanoato de S-(4-bromofenilo) disuelto en dimetoxietano (175 ml) se añadió gota a gota al mismo, tardando 15 minutos. Después, el enfriamiento con agua enfriada con hielo se detuvo, y esto se agitó durante 2 horas. La terminación de la reacción se confirmó y después el líquido de reacción se añadió a una mezcla de solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 4% (315 ml) y acetato de etilo (350 ml), enfriando con agua enfriada con hielo, y se añadió agua saturada con solución salina (175 ml) al mismo para extracción y separación líquido-líquido. La fase acuosa se extrajo, se lavó con una mezcla de agua (350 ml) y agua saturada con solución salina (210 ml) y después con agua saturada con solución salina (315 ml) y, posteriormente, se concentró a presión reducida. Se añadió etanol (805 ml) al residuo concentrado, se disolvió con calor a 50 °C y después un cristal de siembra se añadió al mismo, y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, enfriando con agua enfriada con hielo, esto se mantuvo adicionalmente agitado durante 3 horas, el cristal precipitado se extrajo por filtración. El cristal se secó a presión reducida y se formó en una suspensión con una mezcla 1/1 (690 ml) de diclohexano/n-heptano y se extrajo por filtración y se secó a 50 °C a presión reducida para obtener (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-5,20-epoxi-1-hidroxi-9,10-[(1S)-2-propenilidendioxi]tax-6,11-dien-13-ilo (52,2 g, 52,2 mmol).

35 Se disolvieron 40,0 g (39,8 mmol) del producto anterior en piridina (600 ml), después se añadió agua (94 ml) al mismo, y se añadieron 50 g/l de solución acuosa de permanganato potásico (164 ml, 51,7 mmol) al mismo a 35 °C, y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo (600 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 10% (200 ml) y agua saturada con solución salina (120 ml) al líquido de reacción para extracción y separación líquido-líquido. La fase orgánica se extrajo, se lavó con una mezcla de solución acuosa de ácido cítrico al 10% (120 ml) y agua saturada con solución salina (120 ml) y después con una mezcla de solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 4% (200 ml) y agua saturada con solución salina (120 ml) y, posteriormente, se concentró a presión reducida para obtener un residuo de (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-5,20-epoxi-1-hidroxi-9,10-[(1S)-2,3-dihidroxi-propenilidendioxi]tax-6,11-dien-13-ilo.

45 El residuo se disolvió en acetonitrilo (280 ml) y se añadió carbón activado (6 g) al mismo, y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. La materia insoluble se retiró por filtración, el filtrado se lavó con acetonitrilo (120 ml), después con peryodato sódico (17,0 g, 79,6 mmol) disuelto en piridina (40 ml) y se añadió agua (130 ml) al mismo, y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se confirmara la terminación de la reacción, se añadió al mismo solución acuosa de tiosulfato sódico al 20% y se agitó durante un tiempo. Después, esto se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo (400 ml) y agua saturada con solución salina (80 ml) al líquido concentrado para extracción, la fase orgánica se extrajo, se lavó dos veces con una mezcla de ácido clorhídrico 2 N (80 ml) y agua saturada con solución salina (80 ml) y después una vez con una mezcla de hidrogenocarbonato sódico al 4% (160 ml) y agua saturada con solución salina (160 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, después se concentró a presión reducida a aproximadamente 400 ml. Se añadieron al mismo clorhidrato de dimetilamina (4,9 g, 59,7 mmol) y acetato sódico (4,9 g, 59,7 mmol) y se agitó con enfriamiento con agua enfriada con hielo. Después de aproximadamente 20 minutos, se añadió acetoxiborohidruro sódico (12,6 g, 59,7 mmol) al mismo, y se agitó durante aproximadamente 1,5 horas. Después de que se confirmara la terminación de la reacción, se añadieron solución acuosa del hidrogenocarbonato potásico al 15% (280 ml) y agua saturada con solución salina (120 ml) para su extracción y separación líquido-líquido. La fase orgánica se lavó con una mezcla de agua (200 ml) y agua saturada con solución salina (120 ml) y se concentró a presión reducida para obtener un residuo de (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxi-propionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-9,10-[(1S)-2-(dimetilamino)etilidendioxi]-5,20-epoxi-1-hidroxitax-6,11-dien-13-ilo.

65 El residuo se disolvió en etanol (320 ml) y se añadió carbón activado (6 g) al mismo y se agitó a temperatura ambiente. La materia insoluble se retiró por filtración, el filtrado se lavó con etanol (200 ml) y agua (110 ml), se

añadió formiato de amonio (12,4 g) y paladio sobre carbono al 10% (20 g, contenido de agua 50%) al mismo y se agitó a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 1,5 horas. Después de confirmarse la terminación de la reacción, el paladio sobre carbono se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (600 ml) y una mezcla de hidrogenocarbonato sódico al 4% (280 ml) y agua saturada con solución salina (120 ml) se añadió al mismo para extracción y separación líquido-líquido. La fase orgánica se lavó con agua saturada con solución salina (280 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para obtener un residuo de (2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-fluoro-2-piridil)-2-triisopropilsililoxipropionato de (1S,2S,3R,4S,5R,8R,9S,10R,13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-9,10-[(1S)-2-(dimetilamino)etilendioxo]-5,20-epoxi-1-hidroxitax-11-en-13-ilo.

El residuo se disolvió en acetato de etilo (600 ml) y, enfriando con agua enfriada con hielo, se añadió 1 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en solución de tetrahidrofurano (40 ml, 40,0 mmol) y se agitó durante aproximadamente 1 hora. Después de que se confirmara la terminación de la reacción, una mezcla de solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 4% (400 ml) y agua saturada con solución salina (200 ml) se añadió al mismo para extracción y separación líquido-líquido. La fase orgánica se lavó con agua saturada con solución salina (400 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetona (290 ml), se añadió carbón activado (5,46 g) al mismo y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. La materia insoluble se retiró por filtración, el filtrado se lavó con acetona (146 ml) y se añadió agua (290 ml) al filtrado con agitación. Después, esto se agitó durante una noche. Con ello, se mantuvo agitado y enfriado con agua enfriada con hielo, y después se enfrió durante aproximadamente 5 horas, el cristal formado se extrajo por filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (20,7 g).

Ejemplo 9:

Comparación con el método convencional:

Un caso de obtención del compuesto 11 a partir del compuesto 7 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6 de la invención se comparó con un caso de obtención del compuesto 11 a partir del compuesto 7 de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A-2002-332287, donde se usa tetróxido de osmio para la dihidroxilación del compuesto 7, respecto al rendimiento del producto. El resultado se muestra en la siguiente Tabla. Análogamente, en el método del Ejemplo 7 u 8 el rendimiento de producto era mayor que en el método convencional.

[Tabla 5]

	Agente oxidante	Compuesto 11	
		Rendimiento del Cristal en Bruto (%)	Rendimiento del Cristal Purificado (%)
Método Convencional	tetróxido de osmio	39	29
Método de la Invención	permanganato potásico	47	40

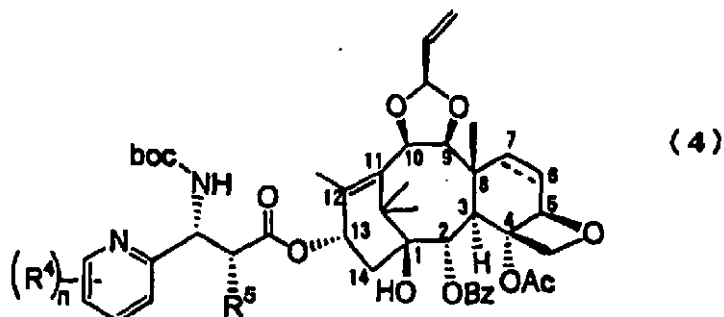
En comparación con el método convencional, el rendimiento tanto de cristal en bruto como de cristal purificado aumentó en el método de la invención.

Aplicabilidad industrial

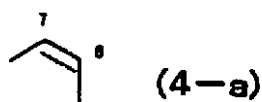
Los derivados de taxano obtenidos de acuerdo con el método de producción de la invención son útiles como compuestos antitumorales, que pueden administrarse por vía oral.

REIVINDICACIONES

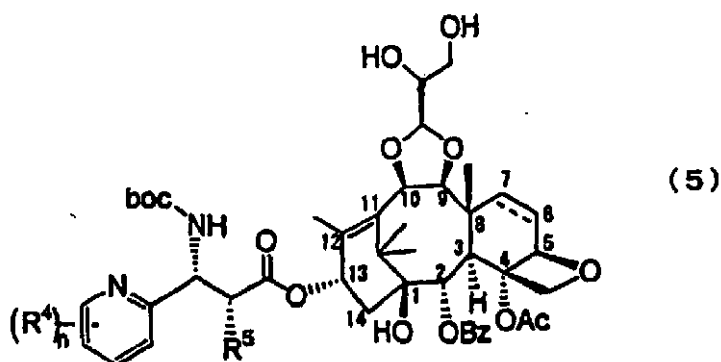
1. Un método para producir un compuesto de la siguiente fórmula general (5) o su sal, o su hidrato o solvato, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula (4)



5 (en la fórmula (4), la línea de puntos en parte entre la posición 6 y la posición 7 de la estructura parcial de la siguiente fórmula (4-a):

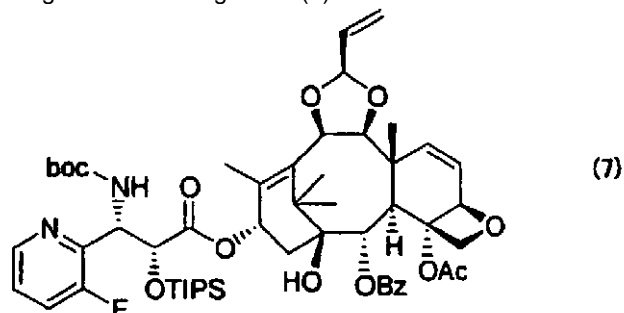


10 significa que el enlace de esta parte puede ser un doble enlace; boc significa un grupo terc-butoxicarbonilo; Ac significa un grupo acetilo; Bz significa un grupo benzoílo; R^4 significa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi; n indica un número entero de 0 a 4; cuando n es 2 o mayor, entonces dos o más R^4 pueden ser iguales o diferentes; R^5 significa un grupo hidroxilo que opcionalmente tiene un grupo protector),
 15 con un permanganato de metal alcalino, en presencia de una base, en al menos un disolvente seleccionado entre un grupo que consiste en piridina acuosa, tetrahidrofurano acuoso y acetona acuosa, para producir un compuesto de la siguiente fórmula general (5) o su sal, o su hidrato o solvato;

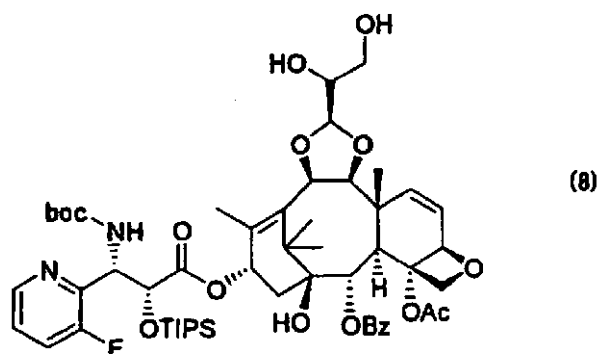


(en la fórmula (5), R^4 , n, R^5 , boc, Ac y Bz tienen el mismo significado que en el caso anterior).

20 2. El método de producción de acuerdo con la producción de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula general (7):



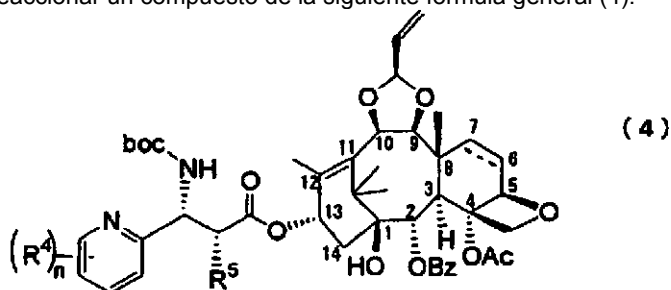
25 (en la fórmula (7), boc significa un grupo terc-butoxicarbonilo; Ac significa un grupo acetilo; Bz significa un grupo benzoílo y TIPS significa un grupo triisopropilsililo),
 con permanganato potásico, en presencia de hidróxido de litio en piridina acuosa, para producir un compuesto de la siguiente fórmula general (8) o su sal, o su hidrato o solvato:



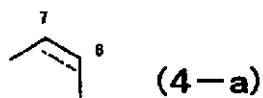
(en la fórmula (8), boc, Ac, Bz y TIPS tienen el mismo significado que en el caso anterior).

3. Un método para producir un compuesto de la siguiente fórmula general (6) o su sal, o su hidrato o solvato, que comprende:

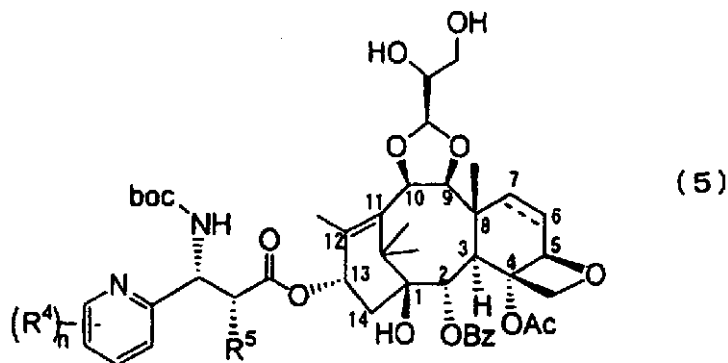
1) una etapa de hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula general (4):



(en la fórmula (4), la línea de puntos está en parte entre la posición 6 y la posición 7 de la estructura parcial de la siguiente fórmula (4-a):



significa que el enlace de esta parte puede ser un doble enlace; boc significa un grupo terc-butoxicarbonilo; Ac significa un grupo acetilo; Bz significa un grupo benzoilo; R^4 significa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi; n indica un número entero de 0 a 4; cuando n es 2 o mayor, entonces dos o más R^4 pueden ser iguales o diferentes; R^5 significa un grupo hidroxilo que opcionalmente tiene un grupo protector), con un permanganato de metal alcalino, en presencia de una base, en al menos un disolvente seleccionado entre un grupo que consiste en piridina acuosa, tetrahidrofurano acuoso y acetona acuosa para obtener un compuesto de la siguiente fórmula general (5):



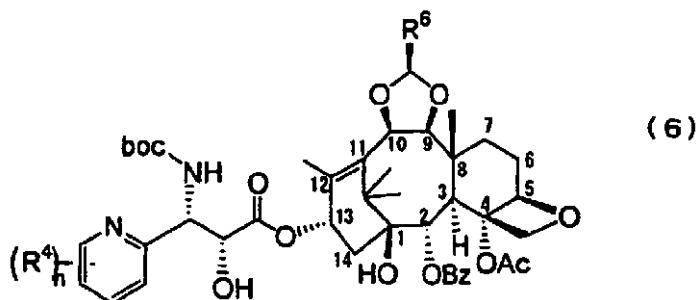
(en la fórmula (5), R^4 , n, R^5 , boc, Ac y Bz tienen los mismos significados que en el caso anterior).

2) una etapa de convertir el grupo $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ en el compuesto de fórmula (5) en un grupo dimetilaminometilo o un grupo morfolinometilo;

3) cuando el enlace entre el carbono en la posición 6 y el carbono en la posición 7 es un doble enlace, una

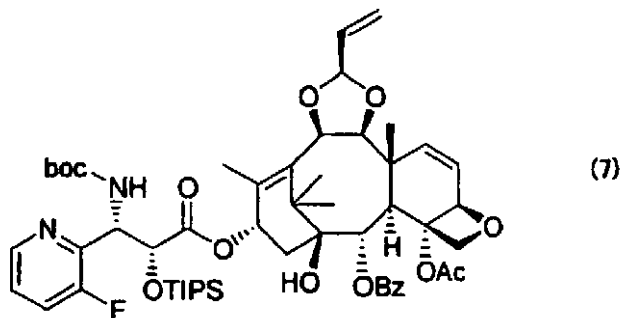
etapa de convertirlo en un enlace sencillo; y

4) cuando R⁵ es un grupo hidroxilo que tiene un grupo protector, una etapa de retirar el grupo protector:

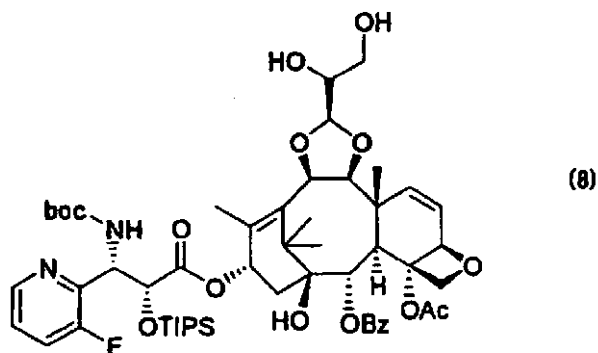


5 (en la fórmula (6), R⁴, n, boc, Ac y Bz tienen los mismos significados que en el caso anterior; R⁶ significa un grupo dimetilaminometilo o un grupo morfolinometilo).

4. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula general (7):

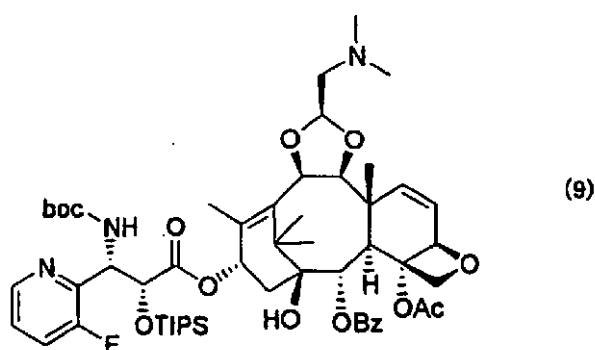


10 (en la fórmula (7), boc significa un grupo terc-butoxicarbonilo; Ac significa un grupo acetilo; Bz significa un grupo benzoilo; y TIPS significa un grupo triisopropilsililo), con permanganato potásico, en presencia de hidróxido de litio en piridina acuosa, para producir un compuesto de la siguiente fórmula general (8):



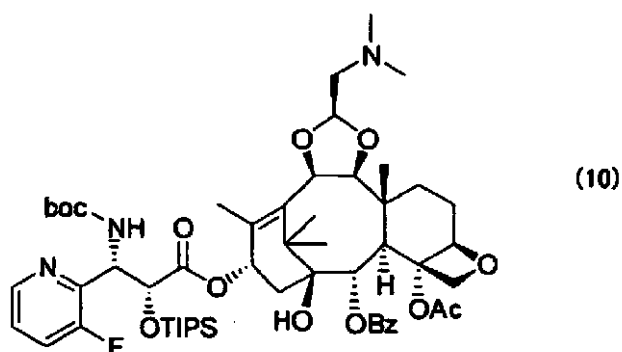
15 (en la fórmula (8), boc, Ac, Bz y TIPS tienen el mismo significado que en el caso anterior), seguido de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (8) con un peryodato de metal alcalino y, después, con acetoxiborohidruro sódico en presencia de ácido acético y dimetilamina, para obtener un compuesto de la siguiente fórmula general (9):

20

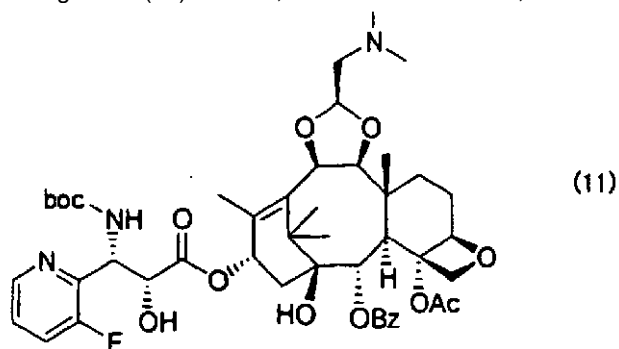


(en la fórmula (9), boc, Ac, Bz y TIPS tienen el mismo significado que en el caso anterior),
 y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (9) con un catalizador de paladio sobre carbono, en presencia de hidrógeno gas, para reducir de esta manera el compuesto de fórmula (9) a un compuesto de la siguiente fórmula general (10):

5



(en la fórmula (10), boc, Ac, Bz y TIPS tienen el mismo significado que en el caso anterior, y, posteriormente, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (10) con una sal de fluoroamonio, para producir un compuesto de la siguiente fórmula general (11) o su sal, o su hidrato o solvato;



10

(en la fórmula (11), boc, Ac y Bz tienen los mismo significados que en el caso anterior).

5. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 2 ó 4, en el que el contenido de agua de la piridina acuosa es del 20 al 40%.

15

6. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 2 ó 4, en el que la proporción molar del compuesto de fórmula (7) a hidróxido de litio es de 1/0,2 a 1/0,8.

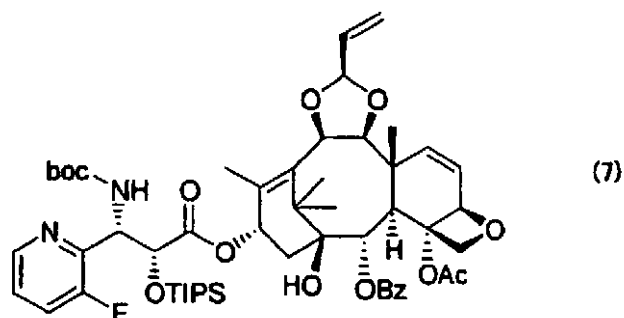
20

7. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la base y el disolvente son piridina acuosa.

8. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el contenido de agua de la piridina acuosa es del 20 al 40%.

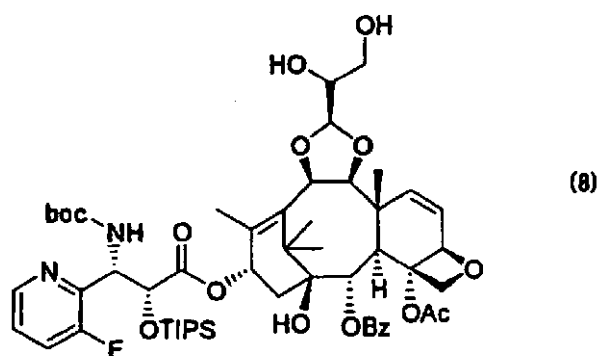
25

9. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula general (7):



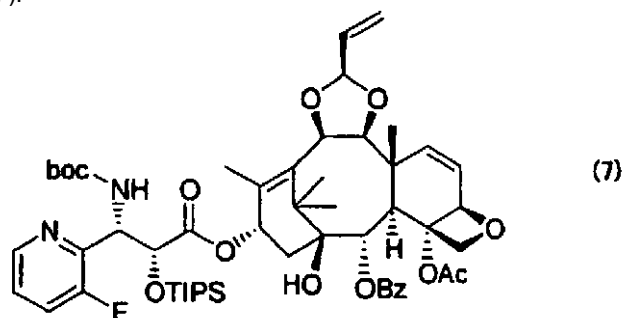
(en la fórmula (7), boc significa un grupo terc-butoxicarbonilo; Ac significa un grupo acetilo; Bz significa un grupo benzoílo; y TIPS significa un grupo triisopropilsililo),

- 5 con permanganato potásico en piridina acuosa, para producir un compuesto de la siguiente fórmula general (8) o su sal, o su hidrato o solvato:



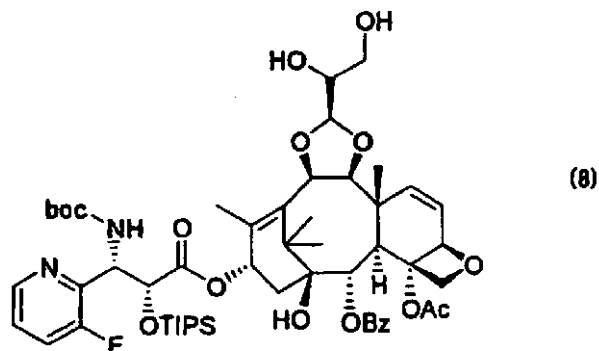
(en la fórmula (8), boc, Ac, Bz y TIPS tienen el mismo significado que en el caso anterior).

- 10 El método de producción de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula general (7):



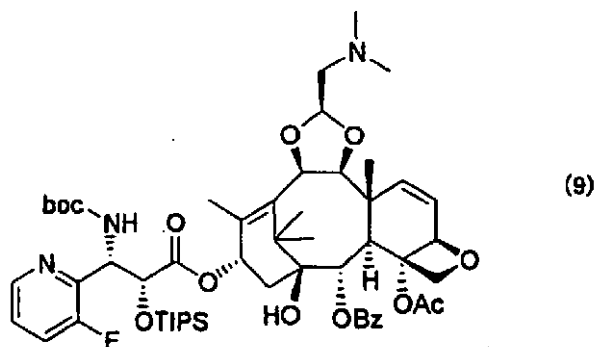
(en la fórmula (7), boc significa un grupo terc-butoxicarbonilo; Ac significa un grupo acetilo; Bz significa un grupo benzoílo; y TIPS significa un grupo triisopropilsililo),

con permanganato potásico en piridina acuosa para obtener un compuesto de la siguiente fórmula general (8):

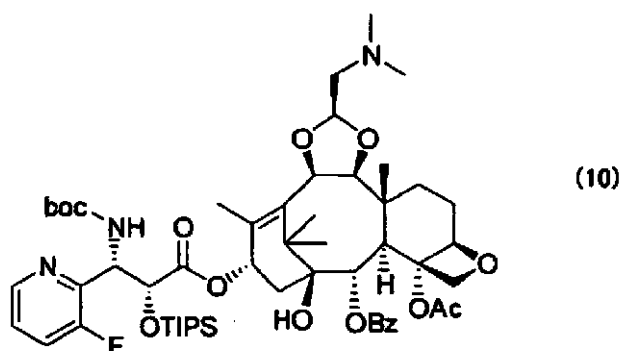


- 15 (en la fórmula (8), boc, Ac, Bz y TIPS tienen los mismos significados que en el caso anterior), seguido de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (8) con un peryodato de metal alcalino y, después, con acetoxiborohidruro sódico en presencia de ácido acético y dimetilamina, para obtener un compuesto de la siguiente

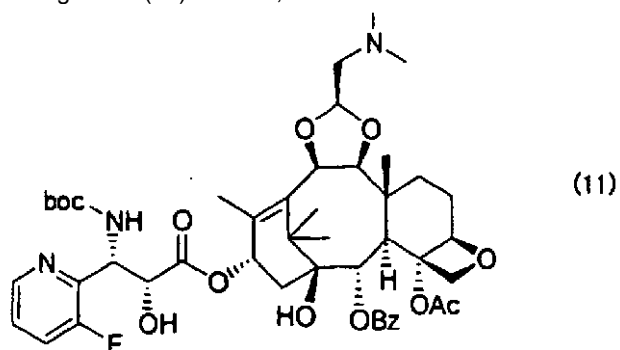
fórmula general (9):



5 (en la fórmula (9), boc, Ac, Bz y TIPS tienen los mismos significados que en el caso anterior), y después hacer reaccionar el compuesto de fórmula (9) con un catalizador de paladio sobre carbono en presencia de hidrógeno gas para, de esta manera, reducir el compuesto de fórmula (9) a un compuesto de la siguiente fórmula general (10):



10 (en la fórmula (10), boc, Ac, Bz y TIPS tienen los mismos significados que en el caso anterior), y, posteriormente, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (10) con una sal de fluoroamonio para producir un compuesto de la siguiente fórmula general (11) o su sal, o su hidrato o solvato:



(en la fórmula (11), boc, Ac y Bz tienen los mismo significados que en el caso anterior).