

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 724**

51 Int. Cl.:

C07F 7/18 (2006.01)

C07D 305/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2006 E 06804681 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 1948669**

54 Título: **Nuevos métodos para la preparación de taxanos usando auxiliares quirales**

30 Prioridad:

04.11.2005 US 733172 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.12.2013

73 Titular/es:

**ACCORD HEALTHCARE INC. (100.0%)
3535 Boul. St-Charles, Suite 704
Montréal, QC H9H 5B9, CA**

72 Inventor/es:

**LOURDUSAMY, METTILDA y
CARON, GAÉTAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 435 724 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

Nuevos métodos para la preparación de taxanos usando auxiliares quirales

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los EE.UU N° 60/733,172 presentada el 4 de noviembre de 2005.

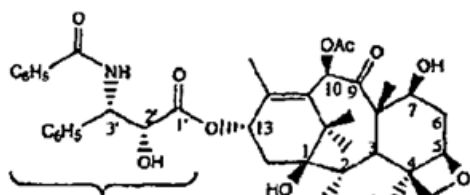
10 Campo técnico

La presente invención apunta a nuevas β -lactamas utilizadas como material de partida para la síntesis de taxanos. Las nuevas β -lactamas son quirales y se preparan mediante síntesis enantioselectiva usando auxiliares quirales. La presente invención apunta también al uso de las nuevas β -lactamas para convertir 10-desacetilbaccatin III y 9-dihidro-13-acetilbaccatin III en paclitaxel, docetaxel y sus análogos.

Antecedentes de la invención

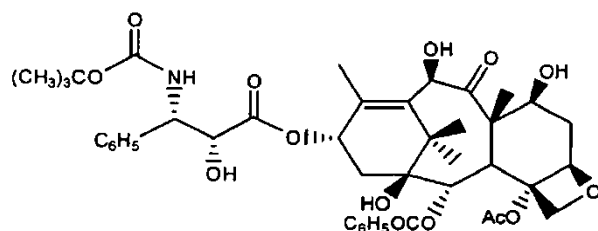
20 Paclitaxel, un diterpenoide natural extraído de los tejos, ha demostrado tener un gran potencial como medicamento contra el cáncer. Es único entre los antimetabólicos en lo que referente a que promueve el ensamblaje de los microtúbulos estables de tubulina. Se une fuertemente a los microtúbulos, evitando así la despolimerización de la tubulina e inhibiendo la mitosis. A continuación se muestra la estructura del paclitaxel y el sistema de numeración utilizado convencionalmente. Este sistema de numeración también es aplicable a los compuestos utilizados en el proceso de la presente invención.

25



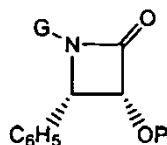
Cadena lateral

35 Docetaxel, un derivado de paclitaxel, también ha demostrado en los últimos años poseer una excelente actividad antitumoral. Docetaxel tiene la estructura siguiente:



40 La conversión química de precursores de origen natural como 10-desacetilbaccatin III (10-DAB III) y 9-dihidro-13-acetilbaccatin III (9-DHAB III) en paclitaxel y docetaxel ya ha sido dada a conocer. Debido a la posición congestionada del grupo 13-hidroxi de 10-DAB-III y 9-DHAB-III, la acilación con β -lactama se ha convertido en el método de elección para la acilación de esa posición. Un ejemplo de β -lactama que ha sido extensamente utilizada en la síntesis de paclitaxel y docetaxel se muestra a continuación:

45



50 donde G es un grupo benzoilo cuando se prepara paclitaxel o un grupo tert-butiloxycarbonilo (t-BOC) cuando se prepara docetaxel y P es un grupo protector de hidroxilo "clásico" como TES, metiloxipropilo y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo.

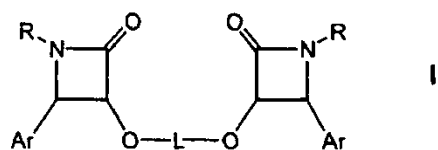
En el artículo de Endo, T. et al., se da a conocer un compuesto bis-(2-azetidona) y su preparación (Macromolecules, 1998, vol. 31, páginas 7996-8). En US 2003/0045732 A1, se describe la preparación de paclitaxel y docetaxel.

Una limitación importante del método actual es que aunque la lactama *syn* se puede obtener por métodos como la reacción de Staudinger, siempre se produce la forma racémica. La mezcla racémica se debe someter a resolución cinética antes o durante el acoplamiento con baccatin III. En cualquier caso se debe descartar la mitad del material de la lactama. Una síntesis quiral de β -lactamas produciría estereoselectivamente el isómero deseado pero se han desarrollado pocas rutas de síntesis.

Por lo tanto sería muy deseable contar con nuevas rutas para la producción enantioselectiva de β -lactamas quirales y nuevos métodos para usar dichas β -lactamas en la síntesis de paclitaxel, docetaxel y otros taxanos biológicamente activos.

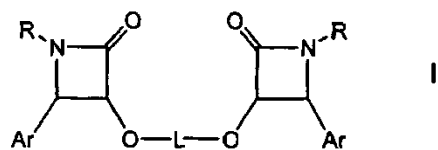
Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de paclitaxel, docetaxel y sus análogos donde nuevas β -lactamas de fórmula I:



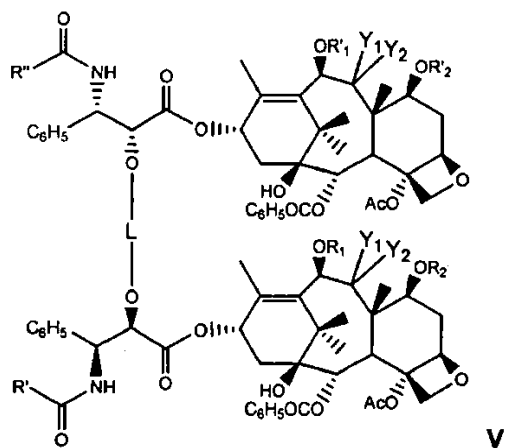
en las que R, Ar y L son los definidos en este documento se hacen reaccionar con un precursor de taxano adecuado que tenga un grupo hidroxilo C-13 libre.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se proporcionan nuevas β -lactamas de fórmula I y métodos para su preparación:



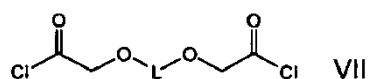
en las que R, Ar y L son los definidos en este documento.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se proporcionan un compuesto de fórmula V y métodos para su preparación:



en el que R', R'', L, R1, R2, R'1, R'2, Y1 e Y2 son los definidos en este documento.

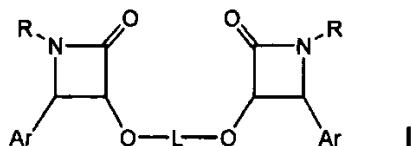
De conformidad con otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula VII



en el que L es el definido en este documento.

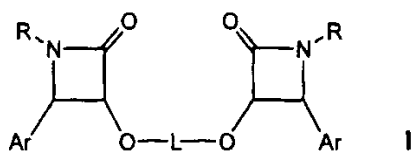
Descripción detallada de las realizaciones preferidas

5 De conformidad con una realización, se proporciona una β -lactama de fórmula I:



10 en la que R es hidrógeno, un arilo o un acilo, Ar es un arilo y L es un enlazador escindible, y más preferentemente un auxiliar quiral (enlazador).

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula I



15 en forma racémica o isoméricamente pura, donde R es hidrógeno, un arilo o un acilo, Ar es arilo y L es un enlazador escindible, quiral o no quiral, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, un grupo sililo, ésteres, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable.

20 En otras realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula I en el que:

R es hidrógeno;

R es p-metoxifenilo;

R es benzoilo; o

25 R es tert-butiloxicarbonilo (t-BOC).

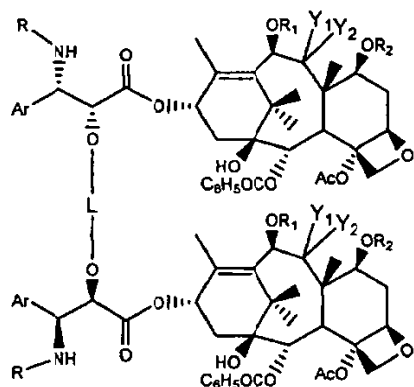
En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula I en el que Ar es arilo de 6 átomos de carbono y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En una realización, Ar es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En otra realización, Ar es fenilo sin sustituir.

30 También de conformidad con la presente invención, se proporcionan β -lactamas de fórmula I en las cuales los centros quirales de las porciones β -lactama son ópticamente puros o estereoquímicamente enriquecidos usando un auxiliar quiral, como el grupo L, durante su preparación. Se pueden usar β -lactamas estereoquímicamente enriquecidas de fórmula I como productos intermedios en la síntesis de taxanos biológicamente activos como paclitaxel, docetaxel y sus análogos. En dichas síntesis, las β -lactamas de fórmula I son superiores a las racémicas en lo referente a que requieren menos material de partida y sólo se genera el isómero de taxano deseado.

Una ventaja de las β -lactamas de fórmula I es que el enlazador quiral L se puede escindir eficientemente para proporcionar taxanos que tienen cadenas laterales.

40 Otra ventaja de las β -lactamas de fórmula I para la síntesis de taxanos es que sus formas diméricas proveen de impedimento estérico adicional durante las reacciones de acoplamiento a compuestos de baccatin III lo que a su vez produce una mayor resolución cinética durante el acoplamiento y mayor exceso diastereoisomérico de los productos en acoplamiento. También se pueden usar enlazadores no quirales simples, en los casos en los que una masa estérica adicional provista por estructuras de fórmula I genera suficiente resolución cinética durante la reacción de acoplamiento a los taxanos.

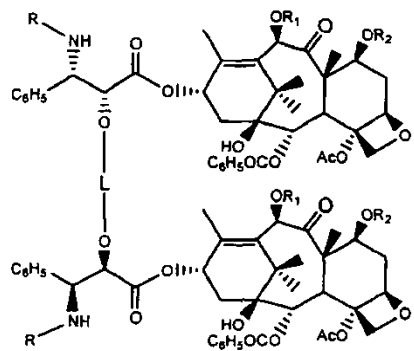
En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula V



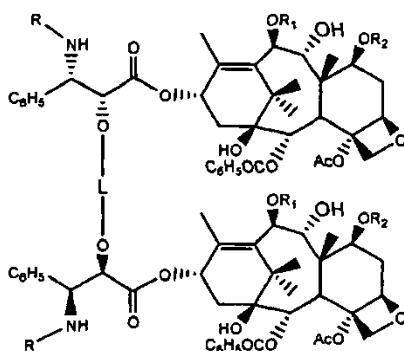
VI

5 en el que Ar es un arilo, R es un acilo, preferentemente un aroilo o alquiloicarbonilo, R₁ y R₂, idénticos o diferentes, son independientemente un acilo, hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, L es un enlazador escindible, y más preferentemente un enlazador quiral, Y₁ es hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido, Y₂ es hidrógeno o un grupo hidroxilo protegido o, Y₁ e Y₂ tomados juntos forman un grupo carbonilo.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula VIa o VIb



VIa



VIb

10 en el que R es benzoilo o tert-butiloxycarbonilo, R₁ y R₂, idénticos o diferentes, son independientemente hidrógeno, un acilo o un grupo protector de hidroxilo y L es un enlazador escindible, quiral o no quiral, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, un grupo sililo, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable.

15 En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula VI, VIa o VIb en el que R es benzoilo, R₁ es acetilo y R₂ es un grupo protector de hidroxilo.

20 En una realización, R₂ se selecciona del grupo que consiste en etoxietilo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, bencilo y tert-butiloxycarbonilo y R es benzoilo o tert-butiloxycarbonilo. Preferentemente R₂ es trietilsililo.

25 En otras realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula VI, VIa o VIb en el que:

- R es benzoilo, R₁ es acetilo y R₂ es hidrógeno;
- R es benzoilo y, R₁ y R₂ son ambos hidrógeno;
- R es benzoilo y, R₁ y R₂ son ambos un grupo protector de hidroxilo.

30 En otras realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula VI, VIa o VIb en el que R₁ y R₂ se seleccionan del grupo que consiste en etoxietilo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, bencilo y tert-butiloxycarbonilo y R es benzoilo o tert-butiloxycarbonilo. Preferentemente R₁ y R₂ son trietilsililo.

35 En una realización, se proporcionan compuestos de fórmula VI, VIa o VIb en los que R es tert-butiloxycarbonilo, R₁ es acetilo y R₂ es un grupo protector de hidroxilo. Preferentemente, R₁ y R₂ son trietilsililo.

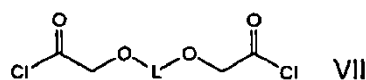
En otras realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula VI, VIa o VIb en el que R₂ se selecciona del grupo

que consiste en etoxietilo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, bencilo y tert-butiloxycarbonilo y R es benzoilo o tert-butiloxycarbonilo.

En otras realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula VI, VIa o VIb en el que:

- 5 R es tert-butiloxycarbonilo, R₁ es acetilo y R₂ es hidrógeno;
 R es tert-butiloxycarbonilo y R₁ y R₂ son ambos hidrógeno;
 R es tert-butiloxycarbonilo y R₁ y R₂ son ambos un grupo protector de hidroxilo.
 10 R₁ y R₂ se seleccionan del grupo que consiste en etoxietilo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, bencilo y tert-butiloxycarbonilo y R es benzoilo o tert-butiloxycarbonilo.

Se proporciona un compuesto de fórmula VII, fuera del ámbito de cobertura de la presente invención

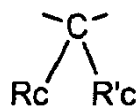


en el que L es un enlazador escindible, quiral o no quiral, seleccionado del grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, un grupo sililo, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable.

En otras realizaciones de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, IIa, IIb, V, VI, VIa, VIb o VII en el que:

- 20 L es un auxiliar quiral escindible;
 L es un acetónido de diéster tartárico quiral con una estereoquímica enriquecida en un enantiómero o sustancialmente pura (R,R) o (S,S), o una mezcla de enantiómeros (R,R) y (S,S) que comprende mezclas racémicas;
 25 L es un di(carboxilato éster) de trans-1,2-ciclohexano quiral con una estereoquímica enriquecida en un enantiómero o sustancialmente pura (R,R) o (S,S), o una mezcla de enantiómeros (R,R) y (S,S) que comprende mezclas racémicas;
 L es un 1,1'-binaftil-2,2'-di(carboxilato éster) quiral con una estereoquímica enriquecida en un enantiómero o sustancialmente pura (R) o (S), o una mezcla de enantiómeros (R) y (S) que comprende mezclas racémicas.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, IIa, IIb, V, VI, VIa, VIb o VII en el que L es un cetal o acetal de fórmula

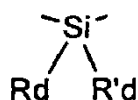


en el que R_c y R'_c, idénticos o diferentes son un alquilo, un arilo o hidrógeno.

En otras realizaciones, R_c y R'_c son independientemente un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R_c y R'_c son independientemente un alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R_c y R'_c son independientemente un alquilo de 1 átomo de carbono; R_c y R'_c son un grupo metilo; R_c y R'_c forman juntos un anillo alquilo cíclico de 3 a 6 átomos de carbono.

En otras realizaciones, R_c y R'_c son independientemente un arilo de 6 a 10 átomos de carbono que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; R_c y R'_c son independientemente un arilo de 6 átomos de carbono; R_c y R'_c son un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En otra realización, R_c y R'_c son fenilo sin sustituir.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, IIa, IIb, V, VI, VIa, VIb o VII en el que L es un enlazador sililo de fórmula

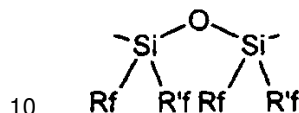


en el que R_d y R'_d, idénticos o diferentes son un alquilo, un arilo o hidrógeno.

- 55 En otras realizaciones, R_d y R'_d son independientemente un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R_d y R'_d son independientemente un alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R_d y R'_d son independientemente un alquilo de 1 átomo de carbono; R_d y R'_d son un grupo metilo; R_d y R'_d forman juntos un anillo alquilo cíclico de 3 a 6 átomos de carbono.

5 En otras realizaciones, Rd y R'd son independientemente un arilo de 6 a 10 átomos de carbono que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; Rd y R'd son independientemente un arilo de 6 átomos de carbono; Rd y R'd son un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En otra realización, Rd y R'd son fenilo sin sustituir.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, IIa, IIb, V, VI, VIa, VIb o VII en el que L es un enlazador de fórmula

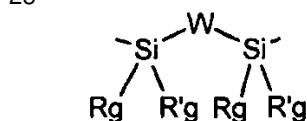


en el que Rf y R'f, idénticos o diferentes son un alquilo, un arilo o hidrógeno.

15 En otras realizaciones, Rf y R'f son independientemente un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, Rf y R'f son independientemente un alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; Rf y R'f son independientemente un alquilo de 1 átomo de carbono; Rf y R'f son un grupo metilo; Rf y R'f forman juntos un anillo alquilo cíclico de 3 a 6 átomos de carbono.

20 En otras realizaciones, Rf y R'f son independientemente un arilo de 6 a 10 átomos de carbono que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; Rf y R'f son independientemente un arilo de 6 átomos de carbono; Rf y R'f son un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En otra realización, Rf y R'f son fenilo sin sustituir.

25 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, IIa, IIb, V, VI, VIa, VIb o VII en el que L es un enlazador de fórmula



en el que Rg y R'g, idénticos o diferentes son un alquilo, un arilo o hidrógeno; W es un alquilo.

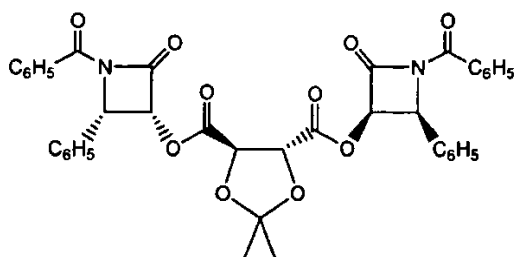
30 En otras realizaciones, W es un alquilo de 1 a 30 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferentemente, W es $-(\text{CH}_2)_n-$ donde n es 1 a 30, alternativamente, n es 1 a 10 o 1 a 6.

35 En otras realizaciones, Rg y R'g son independientemente un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, Rg y R'g son independientemente un alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; Rg y R'g son independientemente un alquilo de 1 átomo de carbono; Rg y R'g son un grupo metilo; Rg y R'g forman juntos un anillo alquilo cíclico de 3 a 6 átomos de carbono.

40 En otras realizaciones, Rg y R'g son independientemente un arilo de 6 a 10 átomos de carbono que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; Rg y R'g son independientemente un arilo de 6 átomos de carbono; Rg y R'g son un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En otra realización, Rg y R'g son fenilo sin sustituir.

45 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, IIa, IIb, V, VI, VIa, VIb o VII en el que L es $-\text{CH}_2-$ $(\text{C}_6\text{H}_5)-(\text{CH}_2)-$.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III

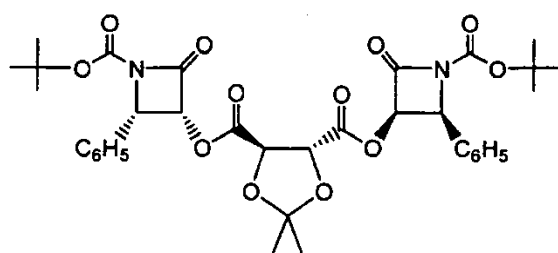


III

en el que el grupo L del compuesto de fórmula I es ahora un grupo acetónido de tartrato quiral ópticamente puro. El compuesto de fórmula III se puede usar en la síntesis de paclitaxel.

5

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV

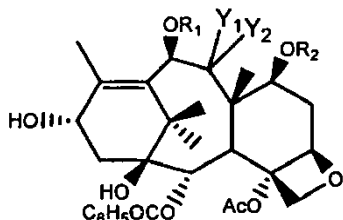


IV

10 El compuesto de fórmula IV se puede usar en la síntesis de docetaxel.

Los precursores de taxanos que tienen un grupo hidroxilo C-13 libre, adecuado para usar en la presente invención, no están particularmente limitados. Un ejemplo de estructura de taxano adecuada incluye los compuestos definidos en la fórmula general

15



en los que R_1 , R_2 , Y_1 e Y_2 son los definidos antes en este documento. Preferentemente R_1 y R_2 son un grupo protector de hidroxilo y más preferentemente un trietilsililo. Alternativamente, R_1 es un acilo, preferentemente un grupo acetilo, y R_2 es un grupo protector de hidroxilo, preferentemente un trietilsililo. Preferentemente, Y_1 es un grupo hidroxilo e Y_2 es hidrógeno. Más preferentemente Y_1 es un grupo hidroxilo que tiene estereoquímica.

20

Alternativamente, Y_1 e Y_2 tomados juntos forman un grupo carbonilo.

25 Los ejemplos de precursores de taxanos útiles para llevar a la práctica la presente invención se describen en WO 2006/102758, cuyo contenido se incorpora en este documento por referencia.

A los efectos de la presente invención los términos siguientes se definen a continuación.

30 La expresión "grupo protector de hidroxilo" pretende dar a entender un grupo que está unido al oxígeno del grupo hidroxilo, para proteger a dicho grupo de modo que no reaccione en una reacción subsiguiente. Dichos grupos son bien conocidos en el área y los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, etoxietilo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, bencilo y tert-butiloxycarbonilo. Preferentemente, el grupo protector es trietilsililo.

35 El término "alquilo" representa un residuo de hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico de 1 a 30 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 12, y más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, tert-pentilo, hexilo, isohexilo, neohexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término alquilo también pretende incluir alquilos en los cuales uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un halógeno, es decir un alquilhaluro. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, alquilos

40

mono o polifluorados o, alquilo mono o policlorados como trifluorometilo, triclorometilo, trifluoroetilo y tricloroetilo. La expresión "alquilo inferior" se refiere a un alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

5 El término "alquilo" representa un alquilo que está unido covalentemente al átomo adyacente a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, tert-pentiloxi, hexiloxi, isohexiloxi y neohexiloxi. La expresión "alcoxi inferior" se refiere a un alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

10 El término "acilo" se define como un radical derivado de un ácido carboxílico, obtenido por reemplazo del grupo -OH. Al igual que el ácido al que está relacionado, un radical acilo puede ser un alquilo lineal, ramificado o cíclico, un alquilo o un arilo, que puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, alquilo carbonilo (como tert-butiloxicarbonilo), isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, caproilo, isocaproilo, acrililo, propiloilo, metacrililo, crotonoilo, isocrotonoilo, aroilos (como benzoilo, naftoilo, toluoilo, cinamoilo), furoilo, gliceroilo, saliciloilo.

15 El término "arilo" representa un residuo carbocíclico que contiene un anillo de tipo bencenoide de 6 a 14 átomos de carbono, preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono, más preferentemente de 6 átomos de carbono y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, fenilo, toliilo, dimetilfenilo, aminofenilo, anilino.

20 El término "independientemente" significa que un sustituyente puede tener la misma definición o una diferente para cada producto.

25 Los términos "sustituido" o "sustituyente" representan uno o más halógenos, aminos, cianos, hidroxilos, nitros, acilos o -O-acilos, alquilo inferiores o alcoxis inferiores; preferentemente, halógenos, alquilo inferiores o alcoxis inferiores.

30 La expresión "grupo saliente" es un átomo o una molécula que se separa del compuesto de origen. Los ejemplos incluyen halógenos como cloruro, bromuro y yoduro, anhídridos como un acetoxi o un grupo derivado de un compuesto de origen como una succinimida, un piridinio o un aminopiridinio como dimetilaminopiridinio.

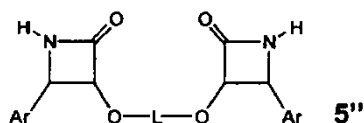
35 También se proporcionan "enantiómeros" de la presente invención. Se comprenderá que los compuestos de conformidad con la presente invención pueden contener un centro quiral. Los compuestos de conformidad con la presente invención pueden existir, por lo tanto, en forma de dos isómeros ópticos diferentes, es decir enantiómeros (+) o (-). Todos esos enantiómeros y sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas o en otras proporciones de los enantiómeros individuales, están comprendidos por el alcance de la invención. Un enantiómero individual se puede obtener por métodos bien conocidos por los técnicos con experiencia en el tema, como HPLC quiral, resolución enzimática y derivación con auxiliares quirales.

40 Se comprenderá que los compuestos de conformidad con la presente invención pueden contener más de un centro quiral. Los compuestos de la presente invención pueden existir, por lo tanto, en forma de diferentes diastereoisómeros. Todos esos diastereoisómeros y sus mezclas están comprendidos por el alcance de la invención. Cada diastereoisómero se puede obtener por métodos bien conocidos en el área, como HPLC, cristalización y cromatografía.

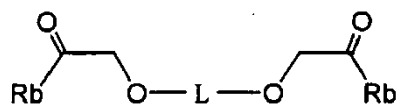
45 La expresión "forma isoméricamente pura" con referencia a los enantiómeros de los compuestos de la invención significa enantiómeros enriquecidos en un enantiómero o sustancialmente puros, o con referencia a los diastereoisómeros de los compuestos de la invención significa diastereoisómeros enriquecidos en un diastereoisómero o sustancialmente puros.

50 En otra realización, la presente invención también proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I a partir de auxiliares quirales. La presente invención también proporciona un proceso para utilizar un compuesto de fórmula I en la síntesis de taxanos.

55 En una realización, se proporciona un proceso para producir un compuesto de fórmula 5''

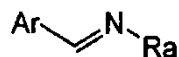


60 en el que Ar es un grupo arilo y L es un enlazador escindible, quiral o no quiral, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, un grupo sililo, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3'



3'

en el que Rb es un alquiloxi y L es el definido antes, con un compuesto de fórmula



en el que Ar es el definido antes y Ra es un grupo escindible in situ a partir de las condiciones de reacción o a partir de un proceso de aislamiento.

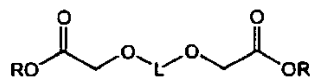
En otras realizaciones:

Rb es un alquiloxi de 1 a 12 átomos de carbono,
 Rb es un alquiloxi de 1 a 6 átomos de carbono,
 Rb es un alquiloxi de 1 a 3 átomos de carbono,
 Rb es un metoxi o un etoxi.

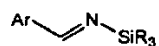
En otras realizaciones:

Ra es un trialquilsililo, en el que cada uno de los alquilo se elige independientemente y es un alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono;
 Ra es un trimetilsililo;
 Ra es un trietilsililo;
 Ra es un triisopropilsililo;
 Ra es un t-butildimetilsililo;
 Ra es un t-butildifenilsililo.

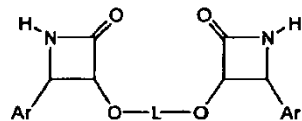
En una realización, se proporciona un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula



en el que R es un alquilo, con un compuesto de fórmula

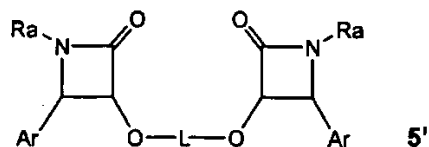


de modo de dar un compuesto de fórmula



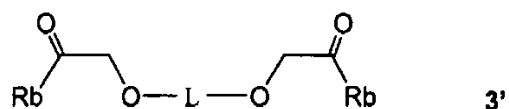
quiral o racémico, en el que Ar es un grupo arilo y L es un enlazador escindible, quiral o no quiral, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, un grupo sililo, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable.

En una realización, se proporciona un proceso para producir un compuesto de fórmula 5'

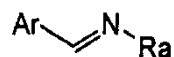


en el que Ar es un grupo arilo y L es un enlazador escindible, quiral o no quiral, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, un grupo sililo, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable;

Ra es un grupo escindible en condiciones oxidantes; que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3'



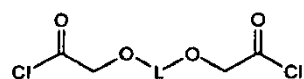
5 en el que Rb es un grupo saliente y L es el definido antes, con un compuesto de fórmula



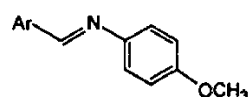
10 en el que Ar y Ra son los definidos antes.

En otras realizaciones, Ra es 4-metoxifenilo; Rb es un cloruro, un bromuro o un yoduro; Ra es 4-metoxifenilo y Rb es un cloruro.

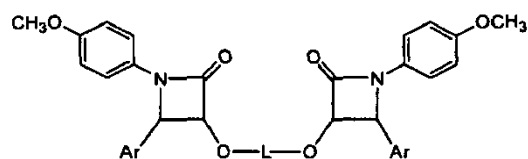
15 En una realización, se proporciona un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

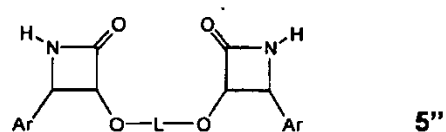


de modo de dar un compuesto de fórmula

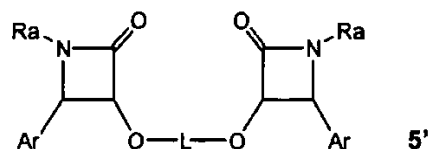


25 quiral o racémico, en el que Ar es un grupo arilo y L es un enlazador escindible, quiral o no quiral, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, un grupo sililo, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable.

30 En una realización, se proporciona un proceso para producir un compuesto de fórmula 5''



35 en el que Ar es un grupo arilo y L es un enlazador escindible, quiral o no quiral, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, un grupo sililo, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5'

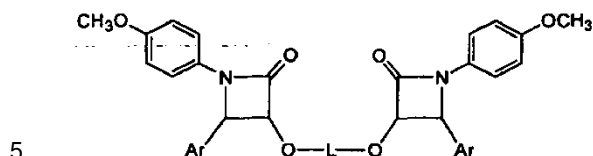


40 con un reactivo oxidante, en el que Ar y L son los definidos antes y Ra es un grupo escindible en condiciones oxidantes.

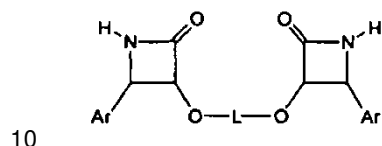
En una realización, el reactivo oxidante es nitrato amónico cérico (IV).

En otra realización, Ra es 4-metoxifenilo.

Aún en otra realización se proporciona un proceso que comprende la oxidación de un compuesto de fórmula

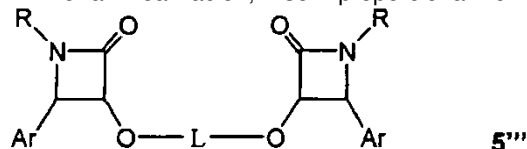


utilizando un oxidante para dar un compuesto de fórmula

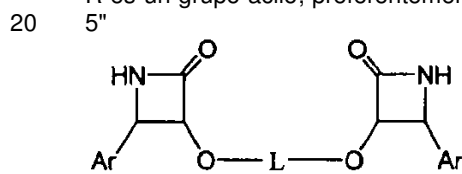


quiral o racémico, en el que Ar es un grupo arilo y L es un enlazador escindible, quiral o no quiral, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, un grupo sililo, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable.

15 En una realización, se proporciona un proceso para producir un compuesto de fórmula 5''



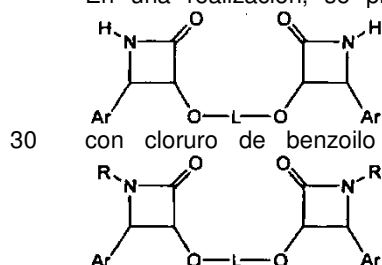
en el que Ar es un grupo arilo y L es un enlazador escindible, quiral o no quiral, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, un grupo sililo, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable, R es un grupo acilo; preferentemente un aroilo o alquiloicarbonilo, que comprende tratar un compuesto de fórmula 5'



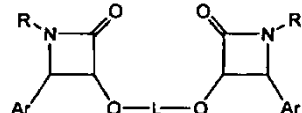
en el que Ar y L son los descritos antes, con un reactivo acilante para producir un compuesto de fórmula 5''.

25 En una realización, R es tert-butiloxicarbonilo o un benzoilo. En otra realización, el reactivo acilante es un haluro de benzoilo y preferentemente cloruro de benzoilo. En otra realización el reactivo acilante es dicarbonato de di-tert-butilo.

En una realización, se proporciona un proceso que comprende la acilación de un compuesto de fórmula



con cloruro de benzoilo o dicarbonato de di-tert-butilo, (BOC)₂O para dar un compuesto de fórmula



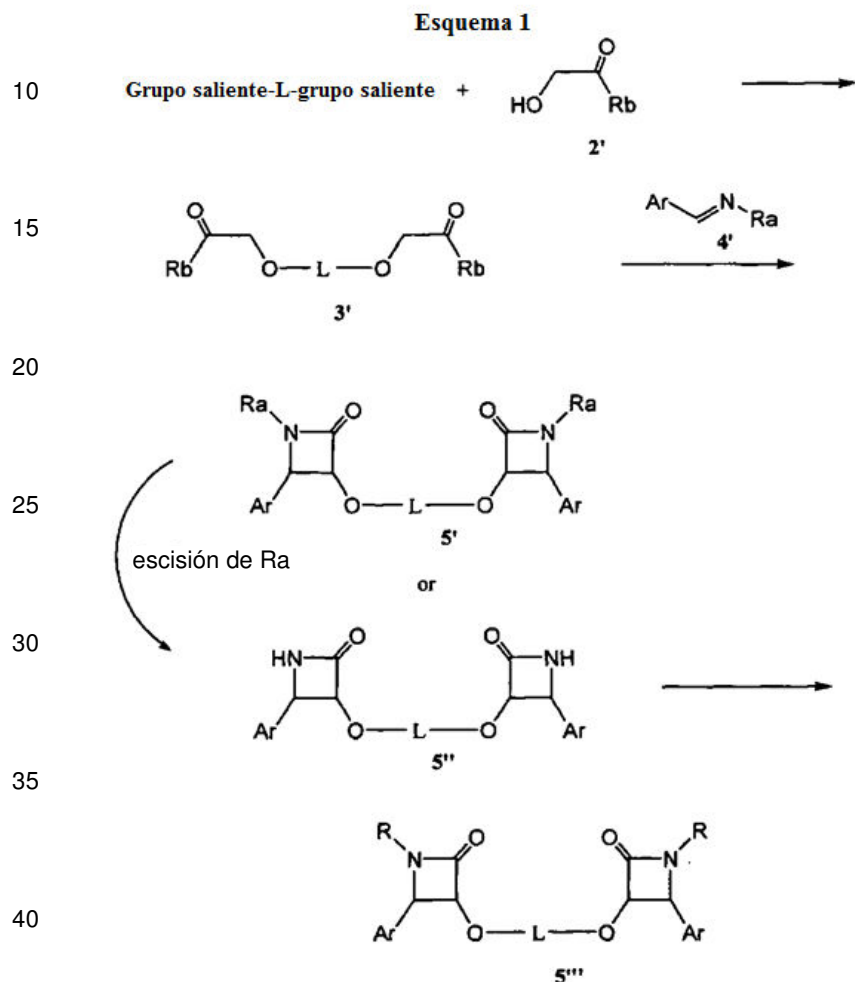
quiral o racémico, en el que Ar es un grupo arilo, R es acilo y L es un enlazador escindible, quiral o no quiral, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, un grupo sililo, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable.

35 Con referencia al esquema 1, el compuesto de fórmula 1, de conformidad con la presente invención, se puede preparar como se describe para los compuestos 5', 5'' y 5''' juntos. Más particularmente, un enlazador "L" que tiene dos grupos salientes como un halógeno o un grupo derivado de un grupo ácido carboxílico (por ejemplo cloruro de acilo, un grupo derivado de carbodiimida o un grupo piridinio) se trata con un éster de glicolato 2', en el que Rb es un grupo como un alquilo, para producir un compuesto 3' que se trata posteriormente con una aldimina 4' para producir un compuesto 5' o 5''. Ra es un grupo susceptible de ser escindido in situ a partir de las condiciones de

40

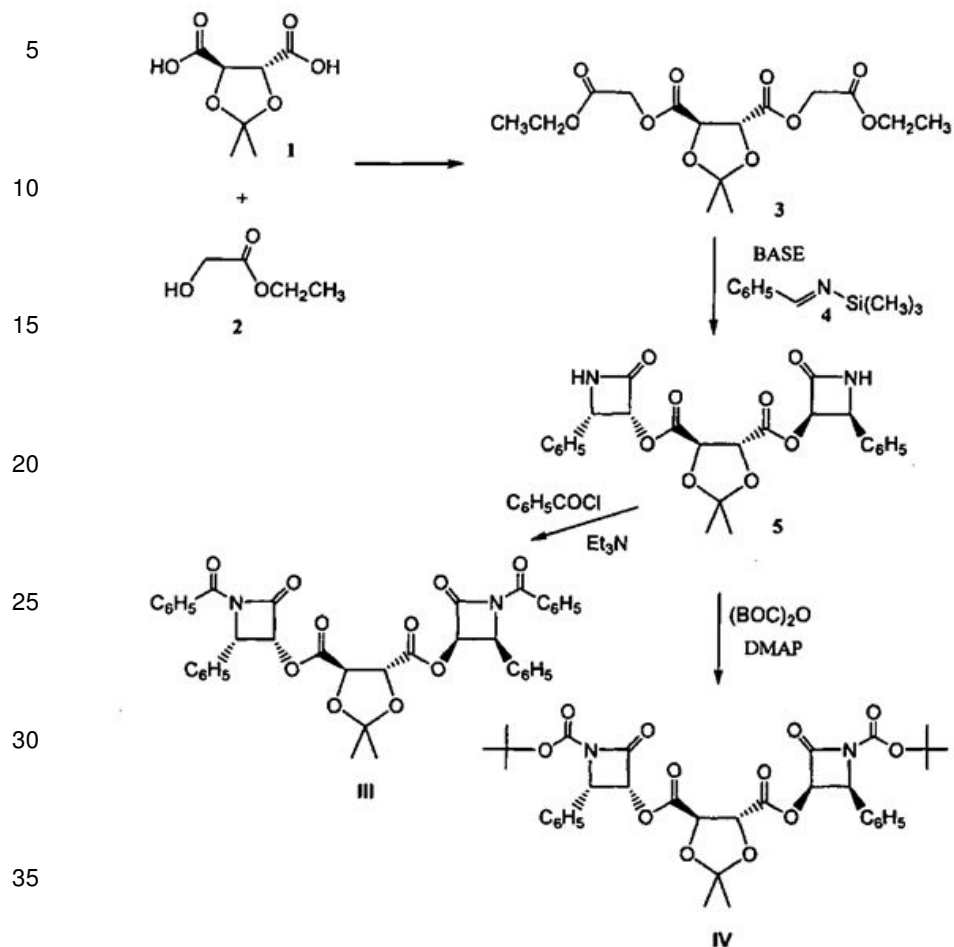
reacción o a partir de un proceso de aislamiento (como trimetilsililo).

Alternativamente, cuando Rb es un grupo saliente como un haluro (por ejemplo cloruro) Ra es un grupo susceptible de ser escindido en una etapa posterior por ejemplo por escisión oxidativa (por ejemplo un grupo 4-metoxifenilo). El compuesto 5'' se puede acilar para producir un compuesto 5''' en el que R es un grupo acilo como tert-butiloxicarbonilo o un benzoilo.



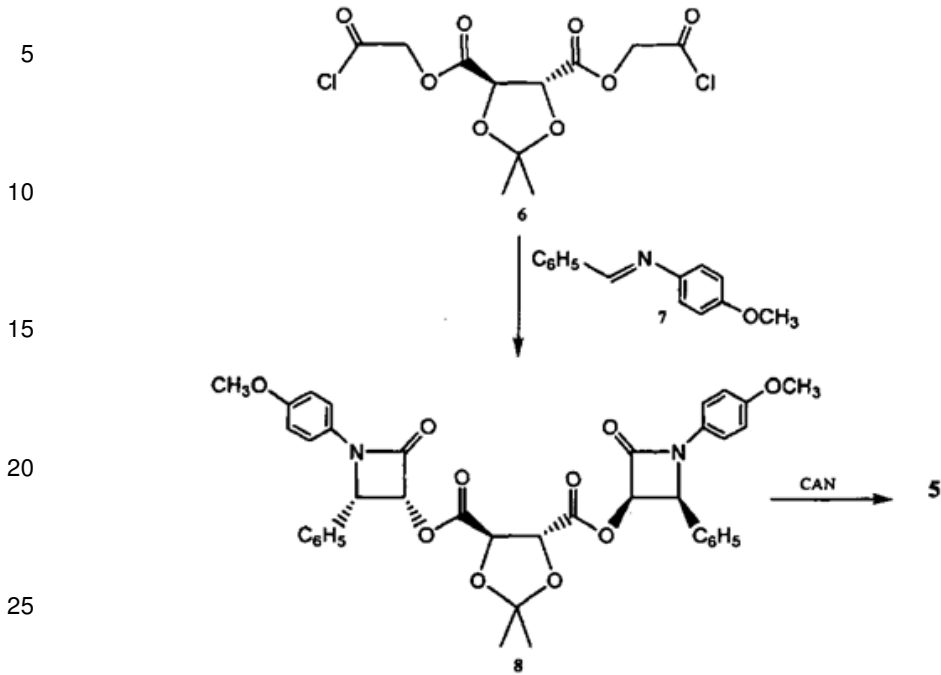
45 Con referencia al esquema 2, los compuestos de fórmulas III y IV se preparan a partir de un auxiliar quiral como el acetónido del ácido tartárico ópticamente puro, compuesto 1. El compuesto 1 se hace reaccionar con glicolato de etilo 2 en condiciones de acoplamiento para dar el compuesto 3. Hacer reaccionar el compuesto 3 con la aldimina 4 da el compuesto 5 en el cual el exceso diastereoisomérico es inducido en los centros quirales de la β -lactama por presencia del grupo tartrato quiral. El compuesto 5 se convierte en un compuesto de fórmula III en presencia de cloruro de benzoilo o en un compuesto de fórmula IV en presencia de dicarbonato de di-tert-butilo.

Esquema 2

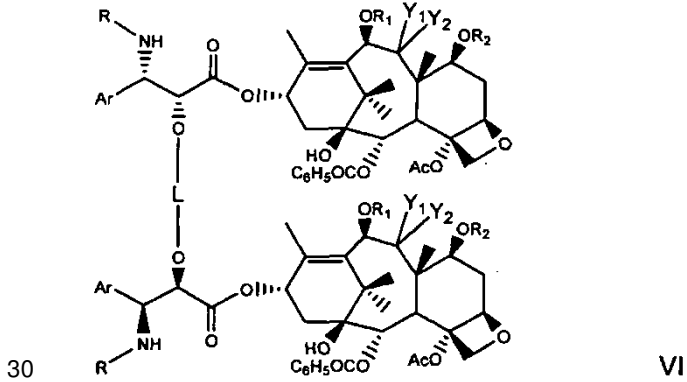


40 Con referencia al esquema 3, el compuesto de fórmula 5 (como el descrito en el esquema 2) se puede preparar cuando se hace reaccionar el compuesto 6 con la aldimina compuesto 7, para dar el compuesto 8 en el cual el exceso diastereoisomérico es nuevamente inducido en los centros quirales de la β -lactama por presencia del grupo tartrato quiral. El compuesto 8 se oxida a compuesto 5 en presencia de un oxidante como el reactivo CAN.

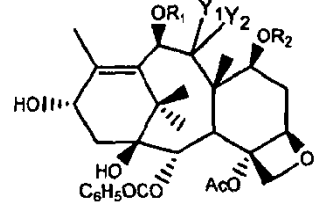
Esquema 3



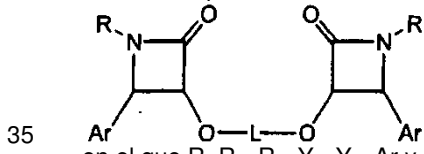
En un aspecto, se proporciona un proceso para producir un compuesto de fórmula VI



que comprende tratar un compuesto precursor de taxanos de fórmula

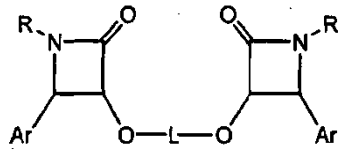


con un compuesto de fórmula



en el que R, R₁, R₂, Y₁, Y₂, Ar y L son los definidos antes.

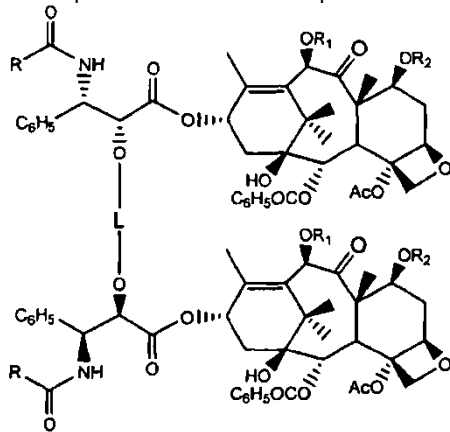
En un aspecto la presente invención proporciona un proceso para la preparación de paclitaxel, docetaxel y sus análogos con β-lactamas de fórmula I:



I

También de conformidad con la presente invención, se proporciona un método para utilizar β -lactamas de fórmula I para la preparación de paclitaxel, docetaxel y sus análogos.

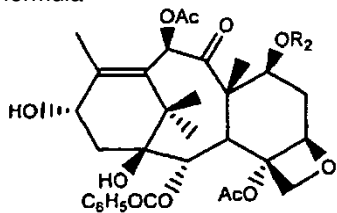
5 En una realización, el grupo 13-hidroxi de un compuesto baccatin III adecuadamente protegido, se hace reaccionar con la β -lactama de fórmula I para dar un compuesto de fórmula II



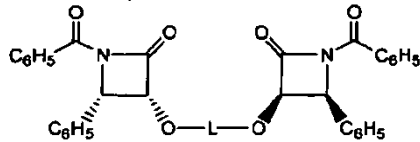
II

10 en el que R idénticos o diferentes, son independientemente un arilo, acilo o aciloxi, R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, son independientemente un acilo, hidrógeno o un grupo protector de hidroxi y L es un enlazador escindible, y más preferentemente un auxiliar quiral (enlazador). Después el enlazador se elimina por hidrólisis o hidrogenación y los grupos protectores se eliminan para proporcionar paclitaxel, docetaxel o el análogo requerido.

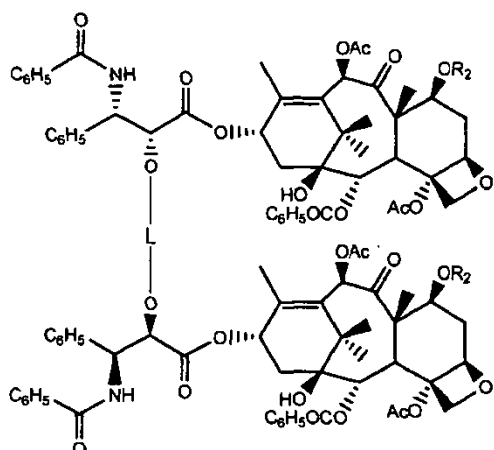
15 En una realización de la invención, se proporciona un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

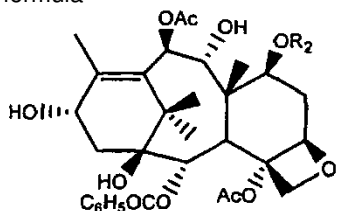


para dar un compuesto de fórmula

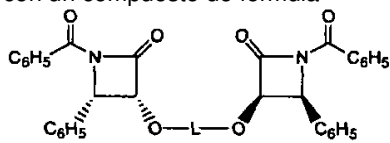


en el que R_2 es un grupo protector de hidroxi y L es un enlazador escindible, quiral o no quiral, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, un grupo sililo, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable.

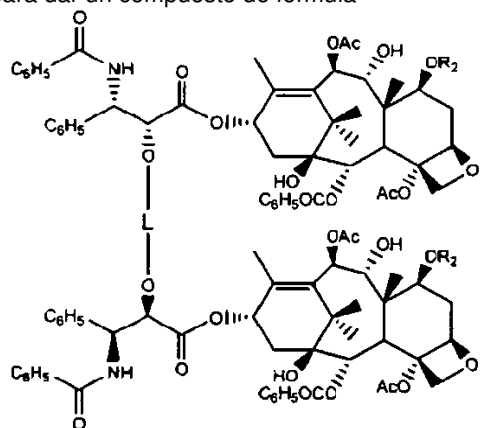
5 En una realización de la invención, se proporciona un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

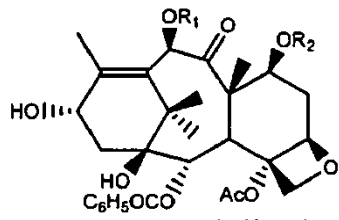


10 para dar un compuesto de fórmula

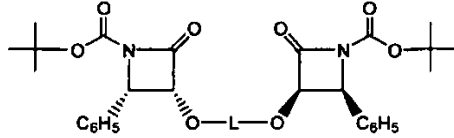


15 en el que R_2 es un grupo protector de hidroxi y L es un enlazador escindible, quiral o no quiral, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, un grupo sililo, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable.

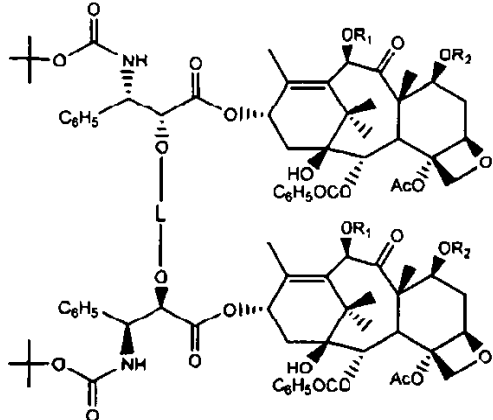
En otra realización de la invención, se proporciona un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

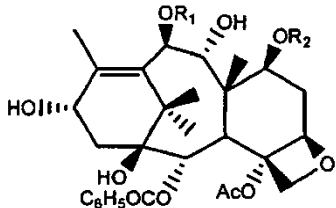


para dar un compuesto de fórmula

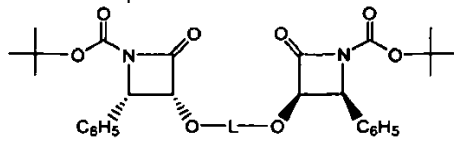


5 en el que R₁ y R₂ son un grupo protector de hidroxilo y L es un enlazador escindible, quiral o no quiral, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, un grupo sililo, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable.

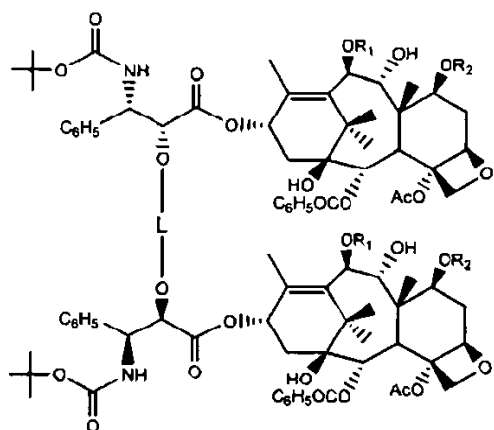
10 En otra realización de la invención, se proporciona un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



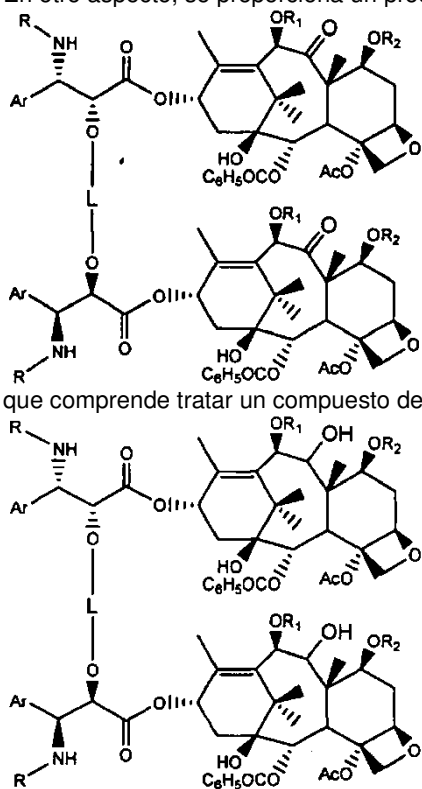
15 para dar un compuesto de fórmula



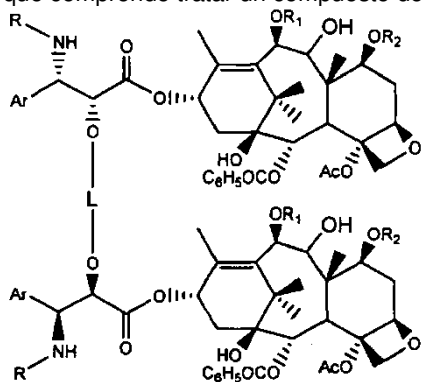
en el que R₁ y R₂ son un grupo protector de hidroxilo y L es un enlazador escindible, quiralo o no quiralo, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, un grupo sililo, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable.

5 Preferentemente, el grupo protector de hidroxilo se selecciona del grupo que consiste en etoxietilo, trietilsililo, trisopropilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, bencilo y tert-butiloxicarbonilo. Más preferentemente, el grupo protector de hidroxilo es trietilsililo.

10 En otro aspecto, se proporciona un proceso para producir un compuesto de fórmula

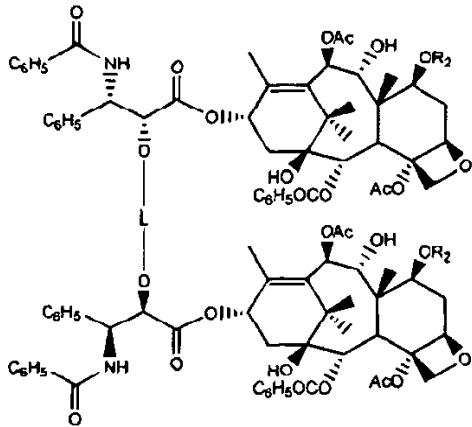


que comprende tratar un compuesto de fórmula

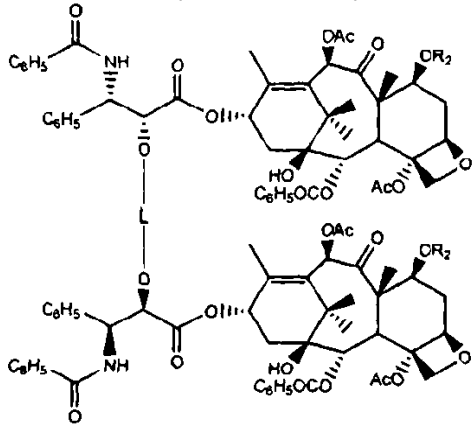


con un oxidante; en el que R, R₁, R₂, Ar y L son los definidos antes.

15 En una realización, se proporciona un proceso que comprende la oxidación de un compuesto de fórmula

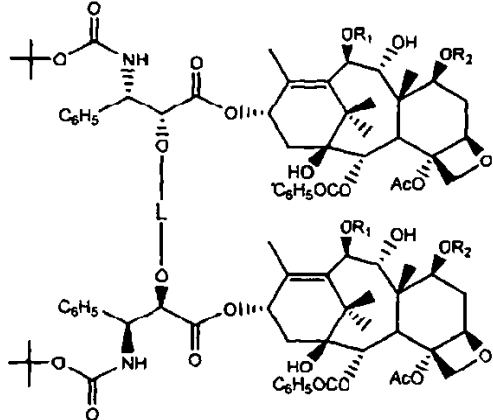


con un oxidante para dar un compuesto de fórmula

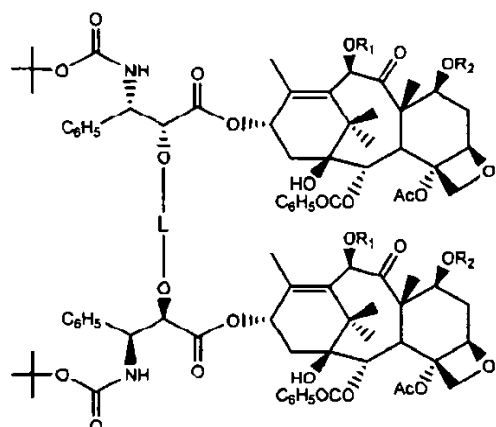


- 5 en el que R_2 es un grupo protector de hidroxilo y L es un enlazador escindible, quiral o no quiral, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, un grupo sililo, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable.

En una realización, se proporciona un proceso que comprende la oxidación de un compuesto de fórmula



- 10 con un oxidante para dar un compuesto de fórmula



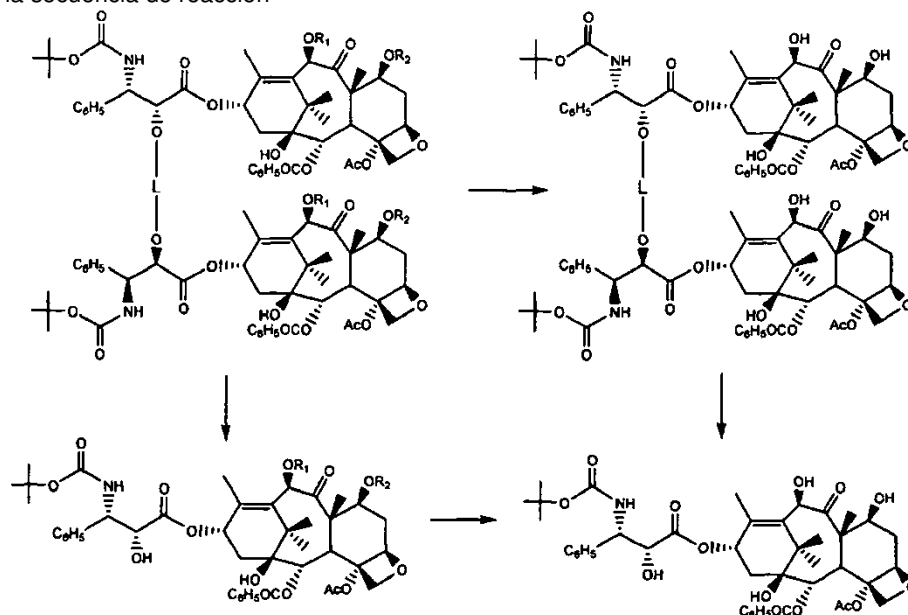
en el que R_1 y R_2 son un grupo protector de hidroxilo y L es un enlazador escindible, quiral o no quiral, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, un grupo sililo, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable.

5 En una realización, el oxidante se selecciona del grupo que consiste en ácido o-yodóxibenzoico (IBX), periodinano de Dess-Martin, yodosobenceno, diacetato de yodosobenceno, reactivo de Jones, dicromato de piridinio, clorocromato de piridinio, permanganato de potasio y reactivo de Swern. Preferentemente, el oxidante es periodinano de Dess-Martin.

10 Preferentemente, el grupo protector de hidroxilo se selecciona del grupo que consiste en etoxietilo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, bencilo y tert-butiloxycarbonilo. Más preferentemente, el grupo protector de hidroxilo es trietilsililo.

15 En otra realización, L, R_1 y R_2 son los definidos antes.

De conformidad con un aspecto de la invención, se proporciona un proceso para preparar docetaxel que comprende la secuencia de reacción

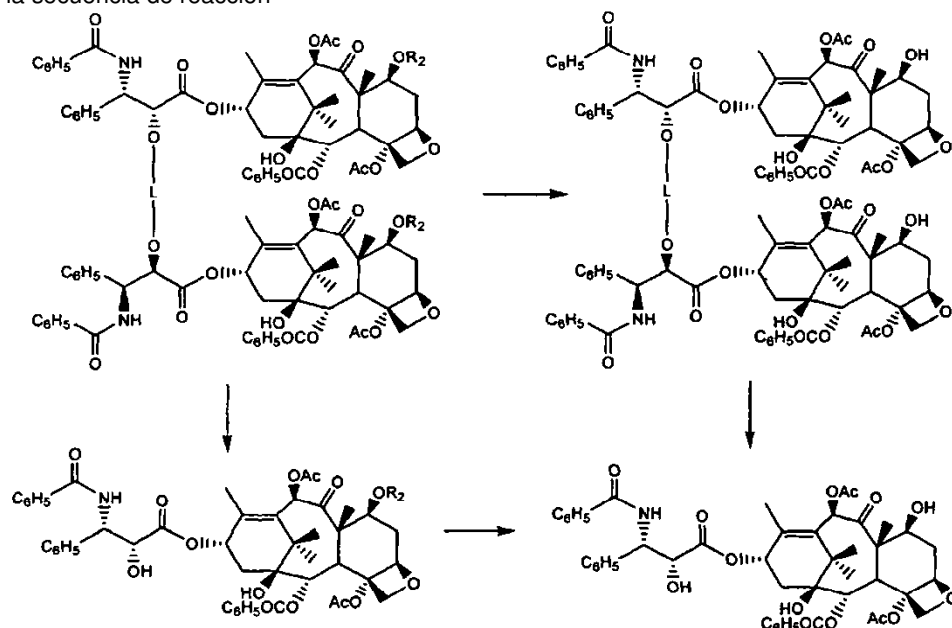


20 en la que L, R_1 y R_2 son los definidos en este documento y dicho proceso comprende los pasos de: a) escindir el enlazador L liberando docetaxel protegido en las posiciones 7 y 10-hidroxilo, y desproteger los grupos hidroxilo en las posiciones 7 y 10-hidroxilo para obtener docetaxel o b) desproteger los grupos hidroxilo en las posiciones 7 y 10-hidroxilo seguido de la escisión del enlazador L liberando docetaxel.

25 En otra realización, docetaxel se obtiene en forma anhidra de la cristalización en solventes apróticos. En otra realización, docetaxel se obtiene en forma de trihidrato de la cristalización en solventes próticos.

De conformidad con un aspecto de la invención, se proporciona un proceso para preparar paclitaxel que comprende

la secuencia de reacción



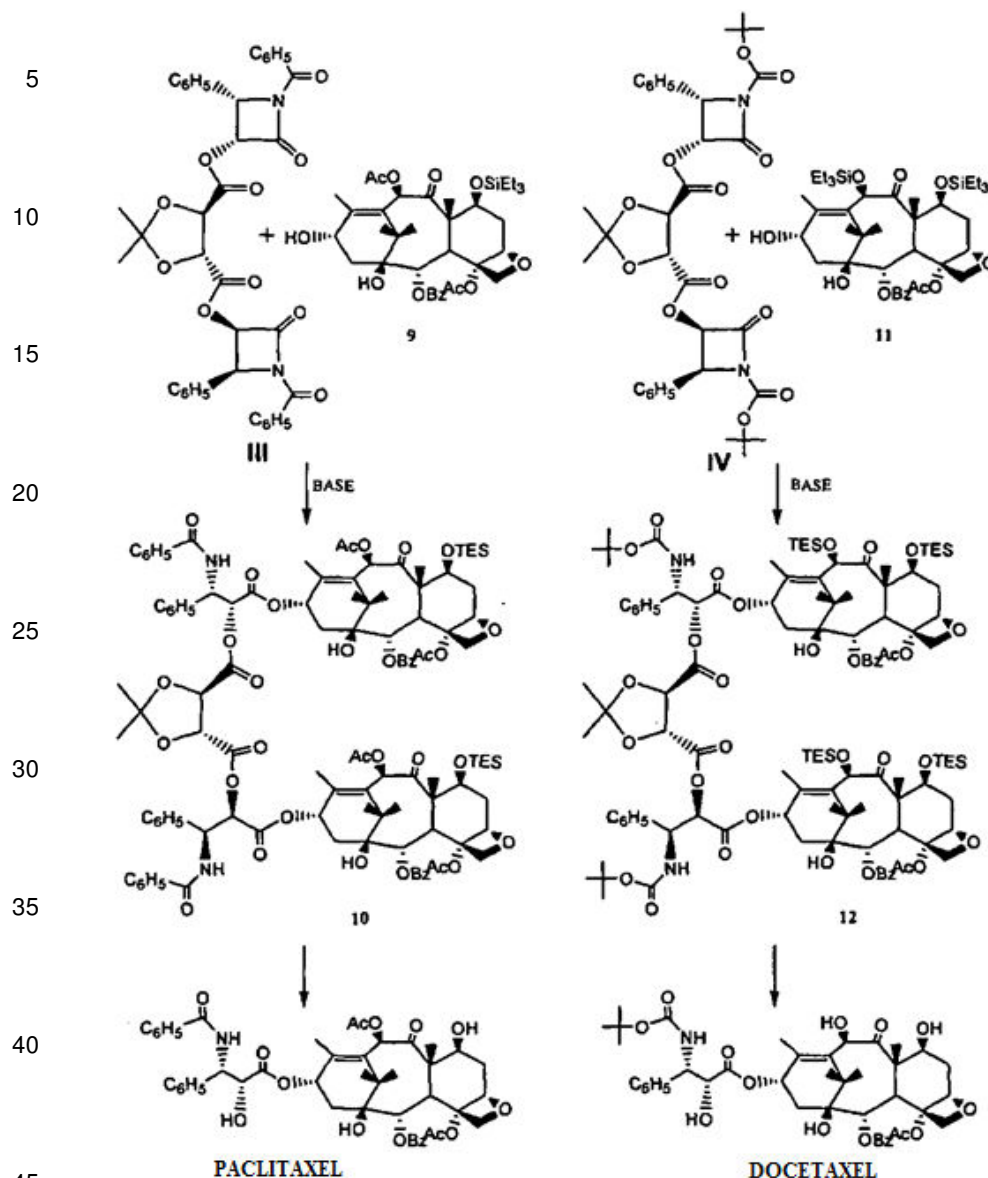
en la que L y R₂ son los definidos en este documento y dicho proceso comprende los pasos de: a) escindir el enlazador liberando paclitaxel protegido en la posición 7-hidroxilo y desproteger los grupos hidroxilo en la posición 7-hidroxilo para obtener paclitaxel o b) desproteger los grupos hidroxilo en las posiciones 7-hidroxilo y escindir el enlazador L liberando paclitaxel.

En otra realización, paclitaxel se obtiene en forma anhidra de la cristalización en solventes apróticos. En otra realización, paclitaxel se obtiene en forma de trihidrato de la cristalización en solventes próticos.

Con referencia al esquema 4, paclitaxel se sintetiza usando un compuesto de fórmula III. El compuesto 9, obtenido de 10-DAB de origen natural según se describe en WO 2006/102758, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III en presencia de una base para dar el compuesto 10. El compuesto 10 se escinde después por hidrólisis en presencia de una base suave y el grupo protector de 7-hidroxilo se elimina con ácido para obtener paclitaxel.

También con referencia al esquema 4, en la síntesis de docetaxel el compuesto 11, obtenido de 10-DAB de origen natural según se describe en WO 2006/102758, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IV en presencia de una base para dar el compuesto 12. La eliminación del enlazador L por hidrólisis en presencia de una base suave y la eliminación de los grupos protectores de hidroxilo en las posiciones 7 y 10 con ácido suave produce docetaxel.

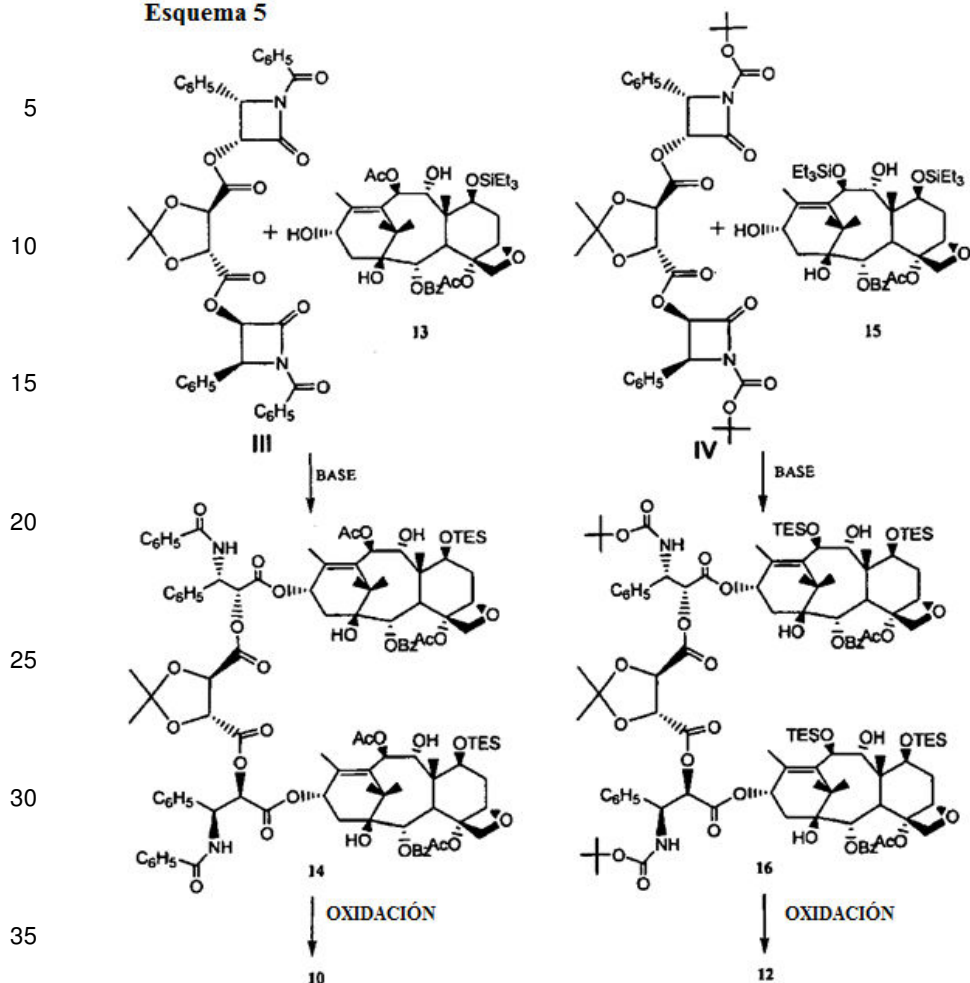
Esquema 4



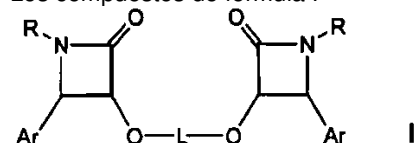
Con referencia al esquema 5, el compuesto 13, se prepara a partir de 9-DHAB III, un taxano de origen natural que se encuentra en las agujas del tejo de Canadá como se describe en WO 2006/102758. El compuesto 13, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III en presencia de una base para obtener el compuesto 14. La oxidación de los grupos 9-hidroxi de cada una de las dos porciones taxano del compuesto 14 usando un oxidante, da el compuesto 10. El compuesto 10 se transforma después en paclitaxel usando tratamiento consecutivo con base suave y ácido suave.

Con referencia al esquema 5, el compuesto 15 se prepara a partir de 9-DHAB III de origen natural como se describe en WO 2006/102758. El compuesto 15 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IV en presencia de una base, para obtener el compuesto 16. La oxidación de los grupos 9-hidroxi de cada una de las dos porciones taxano del compuesto 16 usando un oxidante, da el compuesto 12. El producto oxidado, el compuesto 12, se transforma después en docetaxel usando tratamiento consecutivo con base suave y ácido suave

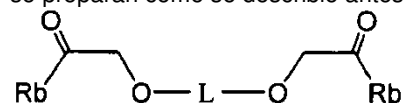
Esquema 5



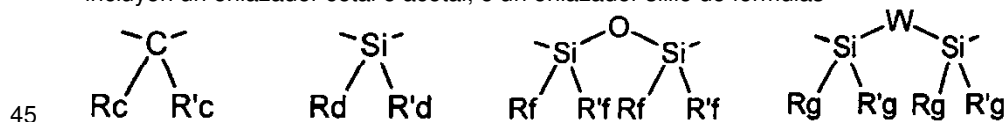
Los compuestos de fórmula I



se preparan como se describió antes usando un compuesto de fórmula general 3'



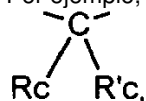
en el que Ar, R y Rb son los definidos antes. El enlazador L es como el descrito en este documento y los ejemplos incluyen un enlazador cetral o acetal, o un enlazador sililo de fórmulas



Los compuestos de fórmula 3' se preparan habitualmente como se describe en el esquema 1 usando el enlazador L adecuado. El reactivo "grupo saliente-L-grupo saliente" mencionado en el esquema 1 se puede preparar de conformidad con las condiciones conocidas en el área.

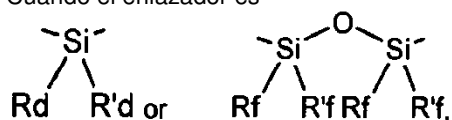
50

Por ejemplo, cuando el enlazador es



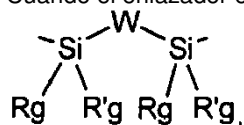
un compuesto de fórmula general 2', en el que Rb es un grupo como un alquiloxi, se trata con una cetona o un aldehído de fórmula $Rc-C(O)-R'c$ (por ejemplo como acetona, acetaldehído, ciclohexanona) en condiciones de eliminación de agua (por ejemplo solvente azeotrópico o un agente de atrapamiento como ortoformiato de metilo) y trazas de un catalizador ácido (por ejemplo PTSA).

Cuando el enlazador es

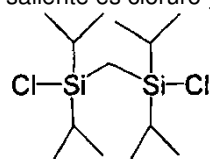


un compuesto de fórmula 2', en el que Rb es un grupo como un alquiloxi, se trata con un reactivo de fórmula general $Rd-Si(\text{grupo saliente})_2-R'd$ (por ejemplo $(CH_3)_2SiCl_2$) o $RfR'f-Si(\text{grupo saliente})-O-Si(\text{grupo saliente})-RfR'f$ (por ejemplo $(CH_3)_2ClSi-O-SiCl(CH_3)_2$) en condiciones básicas adecuadas.

Cuando el enlazador es



un compuesto de fórmula general 2', en el que Rb es un grupo como un alquiloxi, se trata con un reactivo de fórmula general $RgR'g-Si(\text{grupo saliente})-W-Si(\text{grupo saliente})-RgR'g$. Un ejemplo en el que Rg y R'g son i-propilo, el grupo saliente es cloruro y W es metilo es



Los enlazadores descritos antes se pueden escindir en una etapa adecuada del proceso usando condiciones estándar como condiciones hidrolíticas suaves, por ejemplo usando una solución diluida de un ácido inorgánico como HCl o una fuente de iones fluoruro en el caso en que se use un enlazador a base de silicio.

Cuando el enlazador es $-CH_2-(C_6H_5)-(CH_2)-$ un compuesto de fórmula general 2', en el que Rb es un grupo como un alquiloxi, se trata con un reactivo que tiene la fórmula general (grupo saliente)- $CH_2-(C_6H_5)-(CH_2)-$ (grupo saliente) como $CHCH_2-(C_6H_5)-(CH_2)-Cl$.

Los enlazadores descritos antes que tienen una posición bencílica se pueden escindir en una etapa adecuada del proceso usando condiciones de hidrogenólisis estándar como hidrógeno o una fuente de hidrógeno (por ejemplo ciclohexanodieno) y un catalizador adecuado.

La presente invención se comprenderá más fácilmente por referencia a los ejemplos siguientes que se ofrecen para ilustrar la invención más bien que para limitar su alcance.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación del compuesto de fórmula III

El compuesto 1 se hace reaccionar con dos equivalentes de glicolato de etilo, en presencia de 3.0 equivalentes de dicitlohexilcarbodiimida (DCC) y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP) en diclorometano durante 18 horas y se purifica en gel de sílice para dar el compuesto 3. Hacer reaccionar el compuesto 3 con 2.2 equivalentes tanto de aldimina 4 como de LDA en THF a 10 °C durante 18 horas da el compuesto 5. El compuesto 5 se convierte en un compuesto de fórmula III en presencia de 3.0 equivalentes de cloruro de benzoilo y 10 equivalentes de trietilamina en diclorometano.

Ejemplo 2

Preparación de un compuesto de fórmula IV

El compuesto de fórmula IV se prepara como se describe en el ejemplo 1, con la excepción de que el compuesto 5 se trata en presencia de 3.0 equivalentes de dicarbonato de di-tert-butilo en diclorometano.

5

Ejemplo 3

Preparación alternativa de un compuesto de fórmula 5

10 El compuesto 6 se hace reaccionar con 2.2 equivalentes de p-metoxianilina, aldimina compuesto 7, en diclorometano, para dar el compuesto 8. El compuesto 8 se oxida al compuesto 5 en presencia de 5.6 equivalentes de reactivo de nitrato amónico cérico (CAN) en acetonitrilo y agua (en una relación 1:1).

15

Ejemplo 4

Síntesis de un compuesto de fórmula 10

20 El compuesto 9, obtenido de 10-DAB de origen natural, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III en presencia de hexametildisilazida de litio (LHMDS) en THF, para dar el compuesto 10.

20

Ejemplo 5

Síntesis de paclitaxel.

25

El enlazador del compuesto 10, preparado como en el ejemplo 4, se escinde por hidrólisis en presencia de 2 equivalentes de carbonato de sodio en 3.5 volúmenes de metanol y el grupo protector de 7-hidroxi se elimina con ácido clorhídrico metanólico diluido (0.2 M), para dar paclitaxel.

30

Ejemplo 6

Síntesis de un compuesto de fórmula 12

35 El compuesto 11, obtenido de 10-DAB de origen natural, se hace reaccionar con 1.5 equivalentes de un compuesto fórmula IV en presencia de 3 equivalentes de LHMDS en THF, para dar el compuesto 12.

35

Ejemplo 7

Síntesis de un compuesto de fórmula 14

40

El compuesto 13 se hace reaccionar con 1.5 equivalentes de un compuesto de fórmula III en presencia de 3 equivalentes de hexametildisilazida de litio (LHMDS) en THF, para dar el compuesto 14.

Ejemplo 8

45

Síntesis alternativa de un compuesto de fórmula 10

La oxidación de los grupos 9-hidroxi de cada una de las dos porciones taxano del compuesto 14 como se muestra en el ejemplo 7, se lleva a cabo usando 3 equivalentes de periodinano de Dess-Martin por cada equivalente de compuesto 14 en diclorometano, para dar el compuesto 10.

50

Ejemplo 9

Síntesis alternativa de un compuesto de fórmula 12

55

El compuesto 15 se hace reaccionar con 1.5 equivalentes de un compuesto de fórmula IV en presencia de 3 equivalentes de hexametildisilazida de litio (LHMDS) en THF, para dar el compuesto 16. La oxidación de los grupos 9-hidroxi de cada una de las dos porciones taxano del compuesto 16 usando 3 equivalentes de periodinano de Dess-Martin por cada equivalente de compuesto 16 en diclorometano, da el compuesto 12.

60

Ejemplo 10

Síntesis de docetaxel

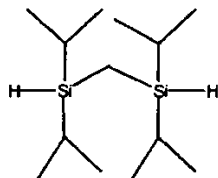
Docetaxel se prepara partir del compuesto de fórmula 12 usando condiciones similares a las descritas en el ejemplo

5.

Ejemplo 11

5 Síntesis de bis(diisopropilclorosilil)metano

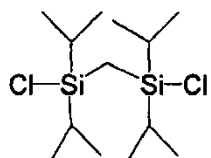
Paso 1: Síntesis de bis(diisopropilsilil)metano



10

Una solución de bis(diclorosilil)metano y CuCl_2 en THF se trató con cloruro de isopropilmagnesio durante 2 h. El producto se extrajo en hexano, se secó en MgSO_4 y se destiló para obtener bis(diisopropilsilil)metano con un rendimiento de 78%.

15 Paso 2: Síntesis de bis(diisopropilclorosilil)metano

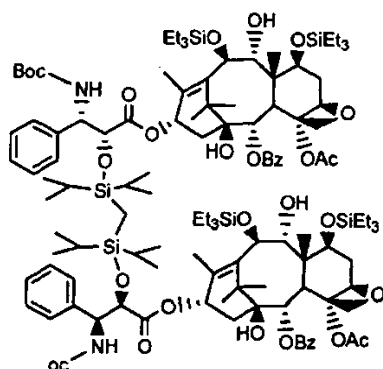


20 A una mezcla de bis(diisopropilsilil)metano del paso 1 y PdCl_2 se le agregó CCl_4 seco, y la mezcla se mantuvo a 60°C durante 2 h. Después se filtró y se destiló para obtener bis(diisopropilclorosilil)metano con un rendimiento de 87%. (Véase Ke Wen, Suetying Chow, Yogesh S. Sanghvi, y Emmanuel A. Theodorakis, *J. Org. Chem.* Vol. 67, No. 22, 2002).

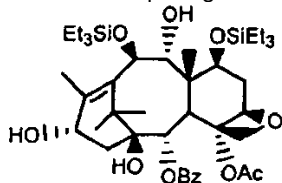
Ejemplo 12

25

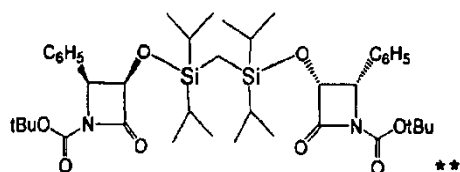
Síntesis de bis(diisopropil-9-dihidro-7,10-bis-trietilsilil-10-desacetilbaccatin-III-silil)metano



30 El taxano bis protegido



(200 mg, 0.26 mmol) se solubilizó en 2 ml de THF. La solución se enfrió hasta -45°C y se le agregó LiHMDS 1.0 M (258 μl , 0.26 mmol) en atmósfera de argón, y se dejó en agitación durante 15 min. Después se le agregó el reactivo

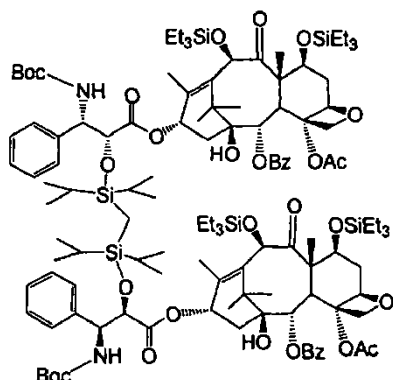


(99 mg, 0.13 mmol) en 2 ml de THF y se dejó en agitación durante 2 h a -45 °C, y a -25 °C durante toda la noche. La solución se enfrió rápidamente con NH₄Cl (15 ml) sat. y se extrajo con (EtOAc x 3 x 25 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (2 x 20 ml), se secó con sulfato de sodio, se llevó hasta sequedad y se pasó por gel de sílice, (EtOAc/Hexano 10% - 25%,) para obtener 245 mg del dímero con un rendimiento de 82%. ¹H NMR (Acetona-d₆, 600 MHz) δ 8.01-7.45, (20H, o-Bz y Ph); 6.07 (t; 2H, J=8.6 Hz; H13); 5.93 (br,d; 2H, J=8.9Hz; NH41); 5.81 (br,d; 2H, J=5.3Hz; H2); 5.25 (br,d; 2H, J=9.4Hz; H31); 5.03 (d; 2H, J=9.4Hz; OH9); 4.91 (d; 2H, J=9.4Hz; H5); 4.87 (br,d; 2H, J=9.4Hz; H21); 4.84 (d; 2H, J=9.4Hz; H10); 4.58 (dd; 2H, J=9.9, 7.1 Hz; H7); 4.18 (o; 2H, H9); 4.18 (o; 2H, H20a); 4.15 (d; 2H, J=8.1 Hz; H20b); 3.62 (s; 2H, OH1); 3.14 (d; 2H, J=5.5Hz; H3); 2.57 (o, 2H, 6Ha); 2.55 (o.s; 6H, OAc); 2.42 (br; 2H, H14a); 2.27 (br, 2H, H14b); 1.92 (m; 2H, H6b); 1.86 (br.s; 6H, Me18); 1.82 (s; 6H, Me19); 1.74 (s, 6H, Me17); 1.37 (s; 18H, tBu-CO-Me18); 1.32 (s, 6H, Me16); 1.07 (o.t; 6H, Si7-CH₂-Me); 1.01 (o.t; 6H, Si10-CH₂-Me); 1.05-0.85 (m; 2H, Si-CH(Me)₂); 0.79 (q; 4H, Si7-CH₂-Me); 0.69 (m; 4H, Si10-CH₂-Me); -0.14 (s; 2H, Si-CH₂-Si).

15 Caracterización del reactivo bis-lactama: Valor de R_f de 0.3 en la TLC (hexano/acetona 30%). ¹H NMR (Acetona-d₆, 600 MHz) δ 7.36 (o;4H, Ph-3m); 7.30 (o;4H, Ph-3o); 7.30 (t;2H, Ph-3p); 5.29 (d; 2H, J=5.9Hz; H2); 5.15 (d; 2H, J=6Hz; H3); 1.35 (s; 18H, C-O-Me3); 0.86-0.80 (o.d; 24H, Me2); 0.64 (septet; 2H, J=7.4Hz; Si-CH); -0.18 (s, 2H, Si-CH₂-Si).

20 Ejemplo 13

Síntesis de bis(diisopropil-7,10-bis-trietilsilil-10-desacetilbaccatin-III-silil)metano



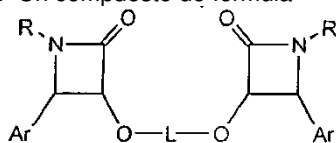
25 Al periodinano de Dess-Martin (110 mg, 0.26 mmol) en 6 ml de diclorometano se le agregaron 250 µl de piridina. Una solución de 200 mg (0.086 mmol) del compuesto del ejemplo 12 en 4 ml de CH₂Cl₂ se agregó a la solución de periodinano y se dejó en reposo durante 18 h a temperatura ambiente. Se agregó solución saturada de bisulfito de sodio (5 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (2 x 20 ml), después con agua (2 x 20 ml), se secó en sulfato de sodio y se evaporó para dar 178 mg del producto oxidado con un rendimiento de 89%. ¹H NMR (Acetona-d₆, 300 MHz) δ 8.62 (br,d; 2H, J=8.9Hz; NH41); 8.12, (m; 4H, o-Bz); 7.75-7.28 (m; 16H, O-Bz and Ph); 6.19 (t; 2H, J=8Hz; H13); 5.68 (d, 2H, J=7Hz; H2); 5.40 (br,d; 2H, J=8Hz; H31); 5.32 (b.s; 2H, 10H); 5.16 (s; 2H, H10); 4.92 (d; 2H, J=8Hz; H5); 4.73 (s; 2H, H21); 4.41 (dd; 2H, J=10Hz, 7Hz; H7); 4.30 (d; 2H, J=8; H20b); 4.18 (dd; 2H, J=8Hz, H20a); 4.18 (o; 2H, H20a); 3.86 (d; 2H, J=7Hz; H3); 2.52 (s; 6H, OAc); 2.52 (o.; 2H, H6a); 2.40-2.15 (m; 4H, H14a and H14b); 1.93 (o; 2H, H6b); 1.89 (s; 6H, Me18); 1.69 (s; 6H, Me19); 1.32 (s; 18H, tBu-C-Me3); 1.24 (s, 12H, Me16 and Me17); 1.04-0.56 (m; 88H, -SiEt₃, Si-CH(CH₃)₂, Si-CH(CH₃)₂); -0.42 (s; 2H, Si-CH₂-Si).

40 Ejemplo 14

Síntesis de docetaxel

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



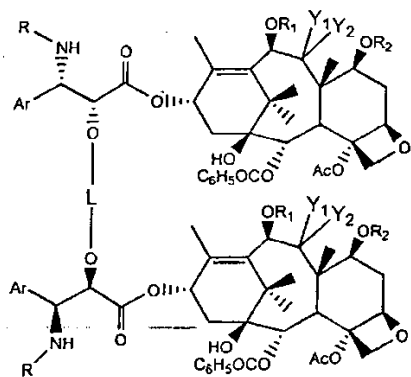
5 en forma racémica o isoméricamente pura,

en el que R es hidrógeno, un arilo o un acilo, preferentemente hidrógeno, p-metoxifenilo, benzilo o tert-butiloxicarbonilo,

10 Ar es un arilo, preferentemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, y

L es un enlazador escindible, quiral o no quiral, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, un grupo sililo, ésteres, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable.

2. Un compuesto de fórmula



15 en el que Ar es un arilo, preferentemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes,

R es un acilo, preferentemente un aroilo o alquilocarbonilo, R₁ y R₂, idénticos o diferentes, son independientemente un acilo, hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo,

20 preferentemente R es benzilo y, R₁ es acetilo y R₂ es un grupo protector de hidroxilo, o, R₁ es acetilo y R₂ es hidrógeno, o R₁ y R₂ son ambos hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, o

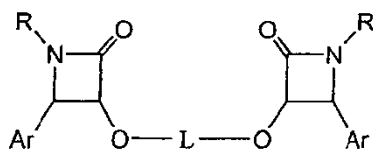
R es tert-butiloxicarbonilo y, R₁ es acetilo y R₂ es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, o

R es tert-butiloxicarbonilo y, R₁ y R₂ son ambos un grupo protector de hidroxilo,

L es un enlazador escindible,

25 Y₁ es hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido, Y₂ es hidrógeno o un grupo hidroxilo protegido o, Y₁ e Y₂ tomados juntos forman un grupo carbonilo, preferentemente Y₁ es un grupo hidroxilo e Y₂ es hidrógeno o, Y₁ e Y₂ tomados juntos forman un grupo carbonilo.

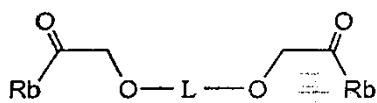
3. Un proceso para producir un compuesto de fórmula 5'''



5'''

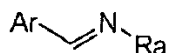
30 en el que Ar es un grupo arilo y L es un enlazador escindible, quiral o no quiral, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, un grupo sililo, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable, R es un grupo acilo; que comprende:

preparar un compuesto de fórmula 3':

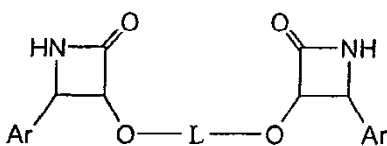


3'

- 5 en el que L es el definido previamente y Rb es un grupo alcoxi; y hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula 3' con un compuesto de fórmula:

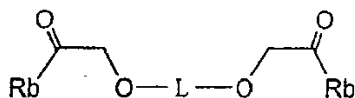


en el que Ar es el definido previamente y Ra es un grupo escindible in situ a partir de las condiciones de reacción o a partir de un proceso de aislamiento; para producir un compuesto de fórmula 5'':



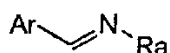
5''

- 10 en el que Ar y L son los definidos previamente;
o
preparar un compuesto de fórmula 3':

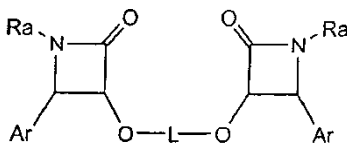


3'

- 15 en el que L es el definido previamente y Rb es un grupo saliente; y hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula 3' con un compuesto de fórmula:

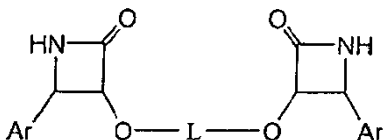


en el que Ar es el definido previamente y Ra es un grupo escindible en condiciones oxidantes; para producir un compuesto de fórmula 5'':



5''

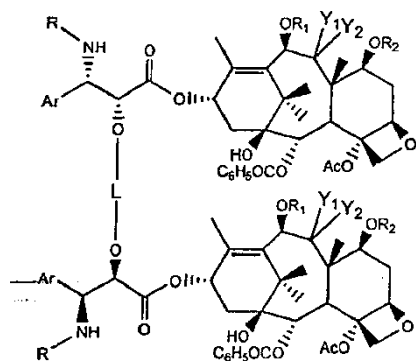
- 20 en el que Ar, Ra y L son los definidos previamente; y hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula 5'' con un oxidante para producir un compuesto de fórmula 5''':



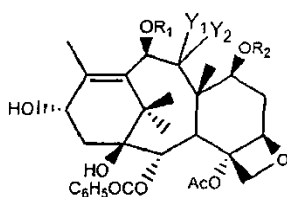
5'''

- 25 en el que Ar y L son los descritos antes;
y hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula 5''' con un reactivo acilante para producir dicho compuesto de fórmula 5''''.

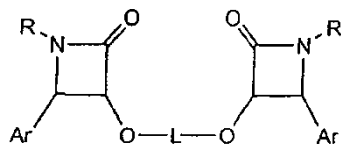
4. Un proceso para producir un compuesto de fórmula



que comprende tratar un compuesto precursor de taxanos de fórmula



5 con un compuesto de fórmula



en el que Ar es un arilo, preferentemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, R es un acilo, R₁ y R₂, idénticos o diferentes, son independientemente un acilo, hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo,

10 preferentemente R es un benzoilo y, R₁ es acetilo y R₂ es un grupo protector de hidroxilo o, R₁ es acetilo y R₂ es hidrógeno o, R₁ y R₂ son ambos hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, o

R es tert-butiloxycarbonilo y, R₁ es acetilo y R₂ es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, o

R es tert-butiloxycarbonilo y, R₁ y R₂ son ambos hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo,

L es un enlazador escindible,

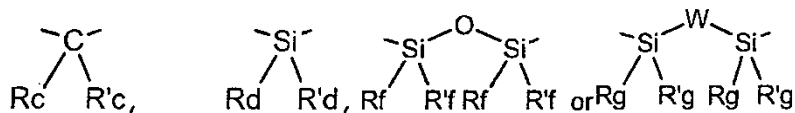
15 Y₁ es hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido, Y₂ es hidrógeno o un grupo hidroxilo protegido o, Y₁ e Y₂ tomados juntos forman un grupo carbonilo, preferentemente Y₁ es un grupo hidroxilo e Y₂ es hidrógeno o, Y₁ e Y₂ tomados juntos forman un grupo carbonilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o el proceso de acuerdo con la reivindicación 4 en el que L es un acetónido de diéster tartárico quiral con una estereoquímica enriquecida en un enantiómero o sustancialmente pura (R,R) o (S,S), o una mezcla de enantiómeros (R,R) y (S,S) que comprende mezclas racémicas.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o el proceso de acuerdo con la reivindicación 4 en el que L es un di(éster carboxilato) de trans-1,2-ciclohexano quiral con una estereoquímica enriquecida en un enantiómero o sustancialmente pura (R,R) o (S,S), o una mezcla de enantiómeros (R,R) y (S,S) que comprende mezclas racémicas.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o el proceso de acuerdo con la reivindicación 4 en el que L es un 1,1'-binaftil-2,2'-di(éster carboxilato) quiral con una estereoquímica enriquecida en un enantiómero o sustancialmente pura (R) o (S), o una mezcla de enantiómeros (R) y (S) que comprende mezclas racémicas.

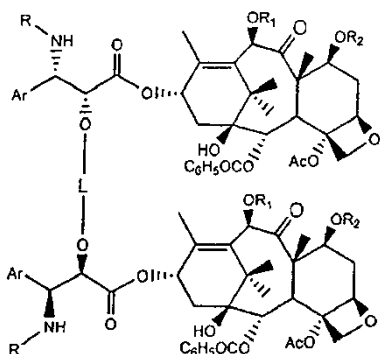
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o el proceso de acuerdo con la reivindicación 4 en el que L es de fórmula



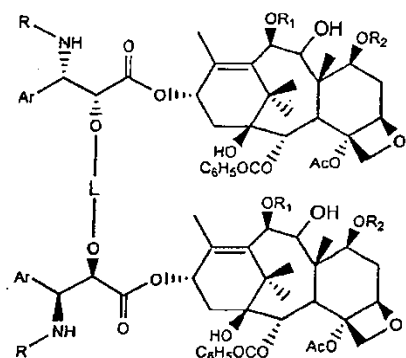
en el que R_c y R'_c, idénticos o diferentes son un alquilo, un arilo o hidrógeno, R_d y R'_d, idénticos o diferentes, son un alquilo, un arilo o hidrógeno, R_f y R'_f, idénticos o diferentes, son un alquilo, un arilo o hidrógeno, R_g y R'_g, idénticos o diferentes, son un alquilo, un arilo o hidrógeno, y W es un alquilo.

5 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o el proceso acuerdo con la reivindicación 4 en el que L es -CH₂-(C₆H₅)-(CH₂)-.

10. Un proceso para producir un compuesto de fórmula

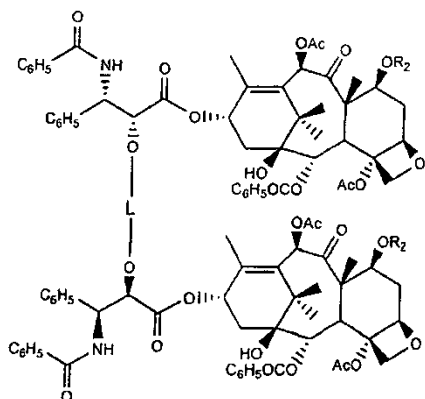


10 que comprende tratar un compuesto de fórmula

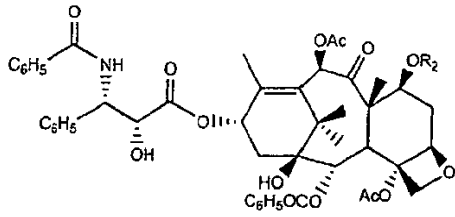


con un oxidante; donde Ar es un arilo, R es un acilo, R₁ y R₂, idénticos o diferentes, son independientemente un acilo, hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, y L es un enlazador escindible.

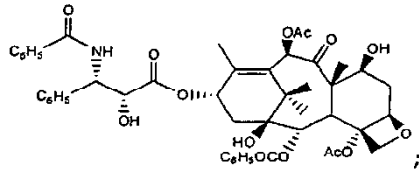
15 11. Un proceso para preparar paclitaxel que comprende los pasos de: escindir el enlazador L de un compuesto de fórmula



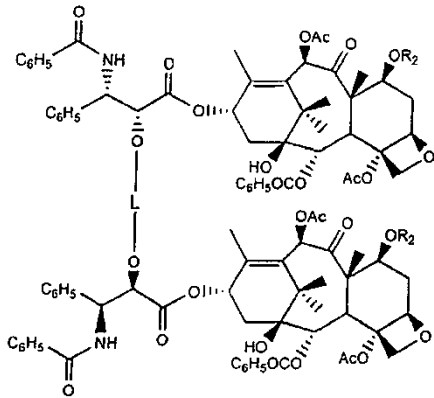
en el que R₂ es un grupo protector de hidroxilo; para liberar paclitaxel protegido en la posición 7-hidroxilo de la fórmula:



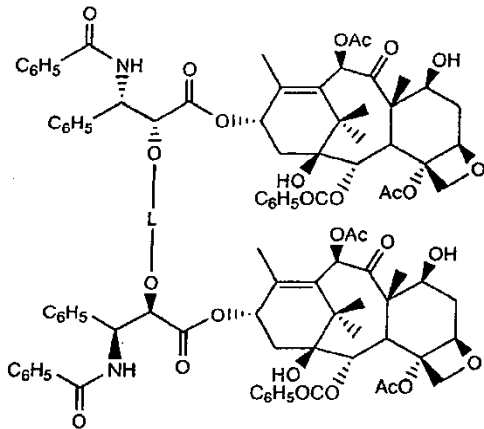
y desproteger los grupos hidroxilo en la posición 7-hidroxilo para obtener paclitaxel:



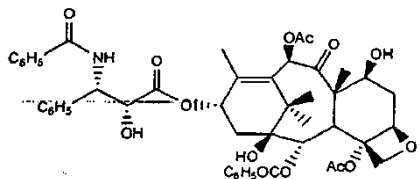
5 desproteger los grupos hidroxilo en las posiciones 7-hidroxilo de un compuesto de fórmula:



en el que R_2 es un grupo protector de hidroxilo y L es un enlazador escindible; para liberar un dímero de paclitaxel de fórmula:



10 en el que L es el definido previamente; y escindir el enlazador L para liberar paclitaxel:

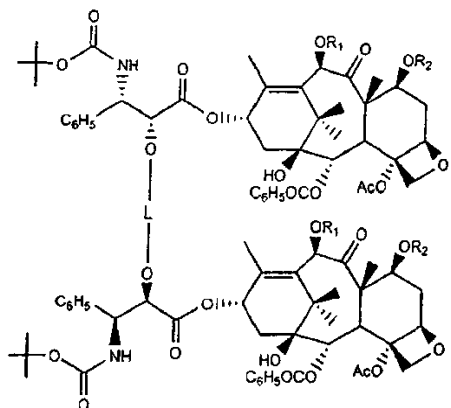


12. El proceso de la reivindicación 11 en el que paclitaxel se obtiene en forma anhidra de la cristalización en

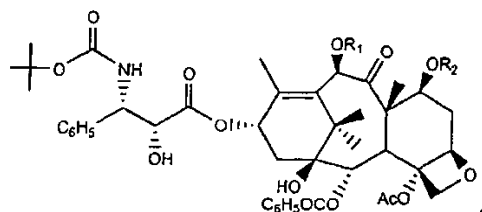
solventes apróticos o paclitaxel se obtiene en forma de trihidrato de la cristalización en solventes próticos.

13. Un proceso para preparar docetaxel que comprende los pasos de:

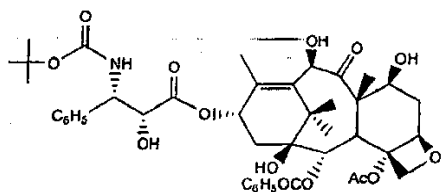
5 escindir el enlazador L de un compuesto de fórmula



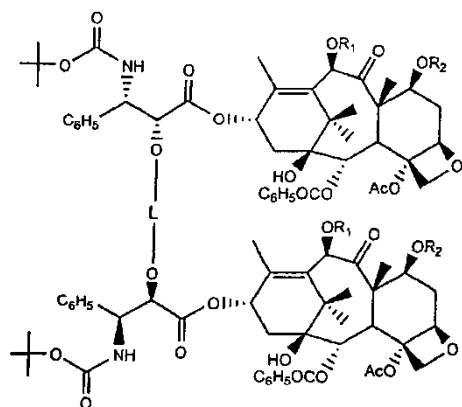
en el que R₁ y R₂, idénticos o diferentes, son un grupo protector de hidroxilo y L es un enlazador escindible; para liberar docetaxel protegido en las posiciones 7- y 10-hidroxilo de fórmula:



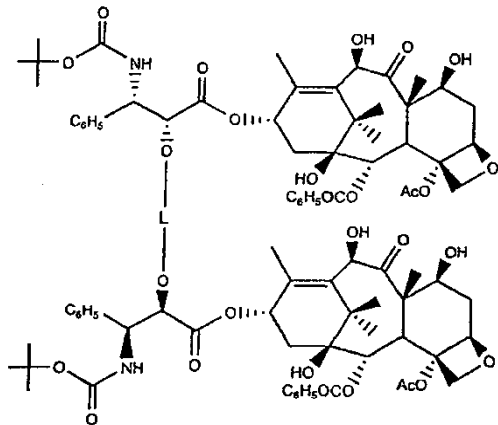
10 y desproteger los grupos hidroxilo en las posiciones 7 y 10-hidroxilo para obtener docetaxel:



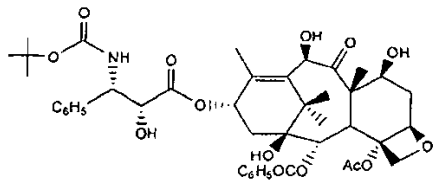
0 desproteger los grupos hidroxilo en las posiciones 7 y 10-hidroxilo de un compuesto de fórmula



15 en el que R₁ y R₂, idénticos o diferentes, son un grupo protector de hidroxilo y L es un enlazador escindible; para liberar el dímero de docetaxel de fórmula:



en el que L es el definido previamente; y escindir el enlazador L para liberar docetaxel de fórmula:



- 5 14. El proceso de la reivindicación 13 en el que docetaxel se obtiene en forma anhidra de la cristalización en solventes apróticos o docetaxel se obtiene en forma de trihidrato de la cristalización en solventes próticos.