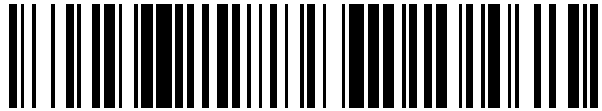


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 699**

51 Int. Cl.:

C07D 493/08 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 205/08 (2006.01)
C07D 407/02 (2006.01)
C07D 305/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2011 PCT/US2011/042299**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012 WO12003199**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2011 E 11730832 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 2588482**

54 Título: **Preparación de tesetaxel y compuestos relacionados y los compuestos intermedios de síntesis correspondientes**

30 Prioridad:

28.06.2011 US 201113170830
30.06.2010 US 360135 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.03.2019

73 Titular/es:

ODONATE THERAPEUTICS, LLC (100.0%)
4747 Executive Drive Suite 510
San Diego CA 92121, US

72 Inventor/es:

THOTTATHIL, JOHN K. y
WARRELL, RAYMOND P.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 706 699 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

Preparación de tesetaxel y compuestos relacionados y los compuestos intermedios de síntesis correspondientes

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere en general a métodos para la preparación de derivados de taxano que tienen actividad antitumoral y pueden administrarse por vía oral, en especial taxanos pentacíclicos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

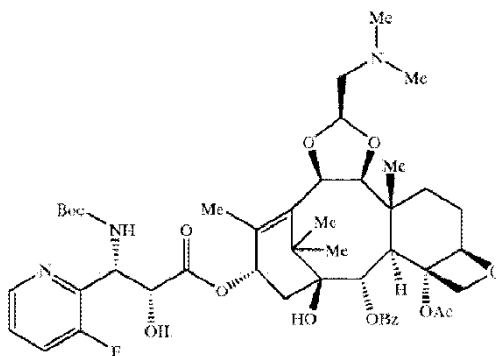
El taxol es una sustancia natural representada por la siguiente fórmula estructural química, que puede obtenerse en pequeñas cantidades a partir de la corteza u otras partes de *Taxus brevifolia*.

15 Es sabido que el taxol tiene actividad antitumoral, y se considera que su mecanismo de acción se basa en su capacidad para inhibir la despolimerización de los microtúbulos durante la división celular. En el momento del descubrimiento del taxol este mecanismo de acción era diferente al de los fármacos antitumorales convencionales, por lo que adquirió gran interés por su posible aplicación clínica como fármaco antitumoral.

20 El taxol puede obtenerse a partir de fuentes naturales, aunque solo en cantidades muy pequeñas. No obstante, en la actualidad pueden sintetizarse derivados de taxol utilizando un precursor del taxol, la 10-O-deacetil bacatina III («10-DAB III»), que puede obtenerse a partir de las hojas y otras partes de las plantas de *Taxus* en cantidades relativamente mayores. Sanofi Aventis comercializa uno de estos derivados de taxol de este tipo, docetaxel, con el nombre comercial Taxotere® que ha sido autorizado para el tratamiento de diversos cánceres, incluido el cáncer de mama.

25 Recientemente, en la patente de EE. UU. N.º 6 646 123, inventores de Daiichi Pharmaceutical Co. informaron sobre una serie de compuestos de taxano pentacíclicos. Estos taxanos pentacíclicos se obtuvieron mediante reducción de la cetona de la posición 9 de taxanos conocidos para formar un grupo hidroxilo en posición 9 que, a continuación, se conjugó con el grupo hidroxilo de la posición 10 para formar un acetal cíclico. Los compuestos resultantes presentan
30 una potente actividad antineoplásica.

En la patente de EE. UU. N.º 6 677 456 (Daiichi Sankyo) se recogen estudios adicionales sobre taxanos pentacíclicos. Estos compuestos presentan actividad antineoplásica oral y, por tanto, ofrecen la posibilidad de eliminar los efectos
35 adversos tóxicos asociados con el uso de Cremophor EL (aceite de ricino polioxiethylado) y polisorbato 80 para solubilizar los taxanos para su administración intravenosa. Un compuesto de este tipo es el tesetaxel, que tiene la siguiente estructura.

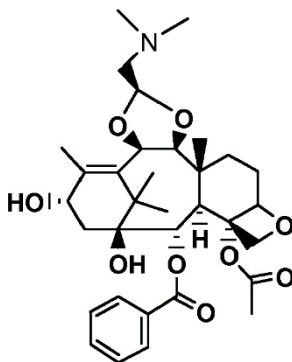


40 En el documento EP1942109 se describe la preparación de análogos de taxano en los que un resto acetal C9-C10 se derivatiza con azetidina y en el documento JP2000159757 y en Takeda Yasuyuki y cols. Chem & Pharm Bulletin Oct 2002 (50:10) se describe la preparación de análogos de taxano que no contienen grupo 7-hidroxilo.

45 Existe una necesidad continua de esquemas de síntesis eficaces y rentables para la preparación de derivados de taxol disponibles por vía oral, como tesetaxel, y de compuestos intermedios útiles para dichas síntesis.

RESUMEN DE LA INVENCION

Por consiguiente, un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto representando por la fórmula (Ia) y los métodos para la preparación de un taxano, incluido tesetaxel, que comprenden hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (Ia)

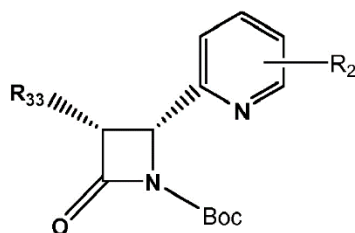


5

fórmula (Ia)

con un compuesto precursor de la cadena lateral del taxano para unir el compuesto precursor de la cadena lateral con el C13 del compuesto representando por la fórmula (Ia).

- 10 En un ejemplo específico, el C13 del compuesto representado por la fórmula (Ia) está conjugado con un compuesto precursor de la cadena lateral representado por la fórmula (II)



fórmula (II)

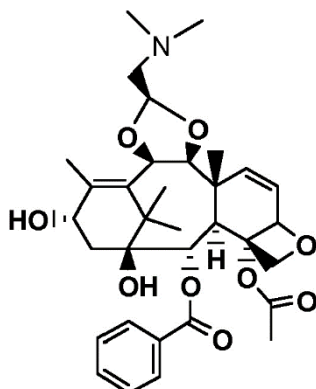
- 15 donde R^2 es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un átomo de halógeno como flúor (F), bromo (Br), yodo (I) o cloro (Cl) y R^{33} es un grupo hidroxilo protegido.

- 20 Para la síntesis de taxanos pentacíclicos distintos a tesetaxel, el grupo dimetilaminometilo del compuesto representado por la fórmula (Ia) está sustituido con cualquier de los sustituyentes R4 y R5 descritos en la patente de EE. UU. N.º 6 646 123, que se describe a continuación. El grupo dimetilaminometilo está sustituido con otro grupo que contiene amino como morfolinometilo.

En algunas realizaciones, R^{33} es triisopropilsililo, mientras que en otras R^{33} es metoxi metiletoxi (también denominado 2-metoxi propiloxi o MOP).

25

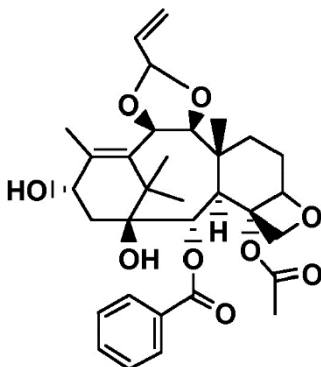
El compuesto representado por la fórmula (Ia) puede derivarse a partir del compuesto precursor representado por la fórmula (Ib)



fórmula (Ib)

reduciendo el doble enlace C6-C7 a un enlace sencillo.

- 5 Alternativamente, el compuesto representado por la fórmula (Ia) puede derivarse a partir de un compuesto precursor representado por la fórmula (III)

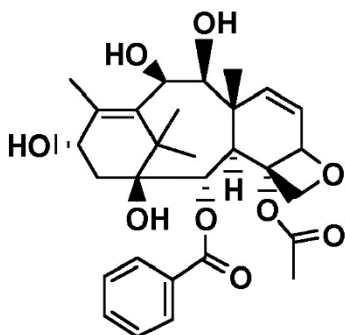


fórmula (III)

- 10 convirtiendo el grupo olefina (vinilo) terminal en un aldehído y haciendo reaccionar el producto aldehído con una amina para formar un grupo dimetilaminometilo.

Un compuesto representado por la fórmula (VII) es útil como compuesto intermedio en la síntesis de tasetaxel y de otros taxanos pentacíclicos:

15



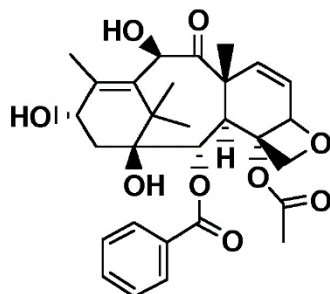
fórmula (VII)

Los compuestos representados por las fórmulas (Ia), (Ib), (III) y (IV) pueden derivarse todos a partir del compuesto representando por la fórmula (VII) según los procedimientos descritos en esta solicitud.

20

Un método para la preparación de DOH supone la reducción del doble enlace C6-C7 del compuesto representando por la fórmula (VII) para obtener DOH.

Un compuesto representado por la fórmula (IX) es útil como compuesto intermedio en la síntesis de tesetaxel y de otros taxanos pentacíclicos:

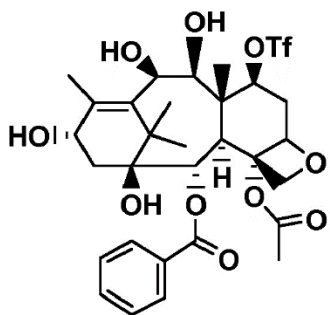


5

fórmula (IX)

Los compuestos representados por las fórmulas (VII) y (XI) son derivables del compuesto representando por la fórmula (IX) según se describe en esta solicitud.

10 Un compuesto representado por la fórmula (X) es útil como compuesto intermedio en la síntesis de tesetaxel y de otros taxanos pentacíclicos:

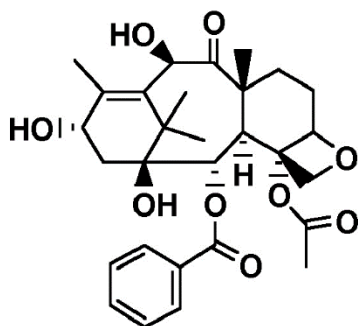


fórmula (X) .

15 Los compuestos representados por las fórmulas (VII), (Ib) y (Ia) son derivables todos del compuesto representando por la fórmula (X) según se describe en esta solicitud.

Un compuesto representado por la fórmula (XI) es útil como compuesto intermedio en la síntesis de tesetaxel y de otros taxanos pentacíclicos:

20



fórmula (XI) .

El compuesto representado por la fórmula (XI) es derivable del compuesto representando por la fórmula (IX) según se describe en esta solicitud.

25

Pueden prepararse sales de adición de ácido de tesetaxel farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, sales ácidas monobásicas, dibásicas o tribásicas.

Los compuestos y procedimientos empleados en las síntesis de la invención proporcionan varias ventajas y mejoras con respecto a compuestos previos de la técnica y a los métodos para la síntesis de taxanos pentacíclicos. En primer lugar, los taxanos activos requieren manipulación y procesamiento en instalaciones de alta contención debido a su potencia y toxicidad. Esta manipulación especializada aumenta sustancialmente el coste de fabricación. Los procedimientos de síntesis de la invención disminuyen el tiempo y la manipulación en condiciones de alta contención haciendo que la unión de la cadena lateral sea la última etapa de síntesis clave del procedimiento. Puesto que los taxanos se activan solo cuanto se une la cadena lateral, en el proceso especial de la invención solo se requiere manipulación para la unión de la cadena lateral y para la purificación del producto final. Esto reduce sustancialmente el coste de fabricación del taxano.

Además, uniendo el compuesto intermedio pentacíclico bien caracterizado, purificado y establecido en la especificación al compuesto intermedio pentacíclico bien caracterizado, purificado y establecido en la especificación la última etapa clave de la síntesis se puede obtener un producto bien definido y altamente purificado del conjunto de especificación reproduciblemente con mejor rendimiento.

15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un ejemplo de un esquema de reacción para la síntesis de una estructura central de taxano pentacíclico, que incluye etapas alternativas para la síntesis de compuestos intermedios.

La figura 2 es un ejemplo de un esquema de reacción general para la síntesis de un compuesto intermedio β -lactama para la preparación de taxanos.

La figura 3 es un ejemplo de un esquema de reacción específico para la síntesis del compuesto representando por la fórmula (Ia) y la conversión de la fórmula (Ia) en tetesaxel.

La figura 4 es un ejemplo de un esquema de reacción específico alternativo para la síntesis del compuesto representando por la fórmula (Ia).

La figura 5 es un ejemplo de un esquema de reacción alternativo para el acoplamiento del compuesto representado por la fórmula (Ia) al precursor de la cadena lateral para obtener tetesaxel.

La figura 6 es un análisis mediante HPLC del tetesaxel producido según los procedimientos de la invención.

30 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Aunque la invención de esta solicitud se describe en referencia a realizaciones particulares, se entenderá que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Por tanto, se entenderá que pueden realizarse numerosas modificaciones a las realizaciones ilustrativas y que pueden diseñarse otras disposiciones sin apartarse del espíritu y alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Según se usa en esta solicitud, la designación «Me» significa metilo, la designación «Bz» significa benzilo, la designación «Ac» significa acetilo y la designación «Boc» significa t-butoxicarbonilo.

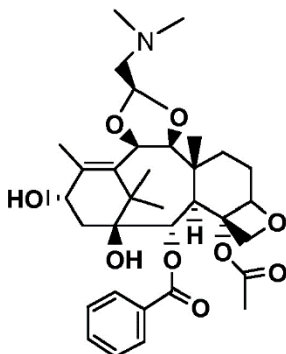
Según se usa en esta solicitud, el término «derivado» o «derivable» en conexión con la síntesis de un compuesto de un compuesto precursor significa que el compuesto puede obtenerse mediante síntesis química a partir del precursor identificado, bien directamente en un proceso de una única etapa o de múltiples etapas a partir del compuesto precursor identificado.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de tetesaxel. En la patente de EE. UU. N.º 6 677 456 y en la patente de EE. UU. N.º 6 677 456, se prepara tetesaxel mediante acoplamiento de la cadena lateral al C13 de un componente central de taxano policíclico antes de terminar la síntesis del quinto anillo de tetesaxel.

Puede lograrse una síntesis sólida de compuestos taxano pentacíclicos que tengan un dimetilaminometilo u otro grupo que contiene amino en el quinto anillo convirtiendo el grupo vinilo del precursor del quinto anillo en el grupo dimetilaminometilo u otro grupo que contiene amino antes de la unión de un precursor de la cadena lateral del taxano a la posición 13-OH. En cualquier de los esquemas de la patente de EE. UU. N.º 6 677 456, esto significa que el compuesto β -lactama se acopla a la posición 13-OH del núcleo de taxano pentacíclico terminado. Estos procedimientos reducen la complejidad y el coste de la síntesis de estos compuestos tóxicos y tienen como resultado un rendimiento más alto del producto final. Los procedimientos para la preparación de tetesaxel y de otros taxanos pentacíclicos incorporan los nuevos compuestos representados por las fórmulas (Ia), (Ib), (III), (VII), (IX), (X) y (XI).

El procedimiento para la síntesis de un compuesto taxano comprende acoplar un compuesto precursor de la cadena

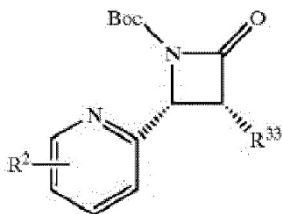
lateral del taxano al grupo hidroxilo de C13 del compuesto representado por la fórmula (Ia)



fórmula (Ia)

5 para producir un producto de reacción de taxano protegido, desproteger el producto de reacción de taxano protegido y aislar el compuesto de taxano.

En un ejemplo específico, un compuesto precursor de la cadena lateral del taxano representado por la fórmula (II):



fórmula (II)

10

donde R² es un grupo alcoxi con de 1-6 átomos de carbono o un átomo de halógeno y R³³ es un grupo hidroxilo protegido, se acopla al hidroxilo C13 del compuesto representando por la fórmula (Ia). Un sustituyente R² preferido es flúor en la posición 3 de la piridina.

15

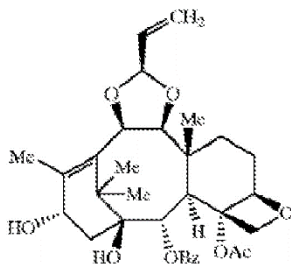
Los compuestos representados por la fórmula (II) pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica así como mediante los procedimientos de la invención descritos en esta solicitud. Por ejemplo, cuando R³³ es trisopropilsililo, el compuesto puede prepararse usando el procedimiento descrito en el ejemplo 13 de la patente de EE. UU. N.º 6 677 456 y en la patente de EE. UU. N.º 7 126 003 B2.

20

Otros taxanos pentacíclicos pueden sintetizarse mediante la reacción de un compuesto que tiene un grupo que contiene amino deseado en lugar del grupo dimetilaminometilo del compuesto representado por la fórmula (Ia) con un compuesto que tiene una piridina o un derivado de piridina deseado en lugar del grupo fluoropiridina del compuesto representado por la fórmula (II). En uno de estos compuestos, el grupo dimetilaminometilo de fórmula (Ia) se sustituye por morfolinometilo. Por ejemplo, R² de la fórmula II puede ser un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un átomo de halógeno alternativo como cloro.

25

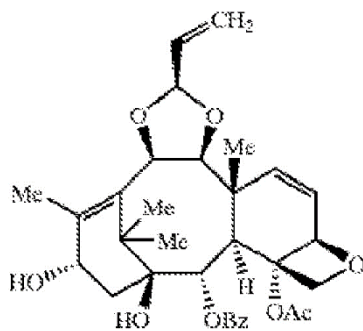
El compuesto representado por la fórmula (Ia) puede derivarse a partir del compuesto representado por la fórmula (III):



fórmula (III)

30

o del compuesto representado por la fórmula (IV):



fórmula (IV)

- 5 usando las porciones pertinentes del método de síntesis 1 o del método de síntesis 2, respectivamente, de la patente de EE. UU. N.º 6 677 456. Estos procedimientos incluyen la oxidación del doble enlace terminal (es decir, la olefina) para eliminar un carbono y producir un aldehído. El aldehído se amina mediante reducción con dimetilamina e hidrogenación si es necesario.
- 10 El compuesto representado por la fórmula (Ia) puede prepararse convirtiendo el grupo olefina terminal del acetal cíclico del compuesto representado por la fórmula (III) o la fórmula (IV) en un grupo diol utilizando, por ejemplo, un permanganato de metal alcalino o tetróxido de osmio. El diol se escinde mediante oxidación en un aldehído (por ejemplo, usando peryodato) y se convierte en un grupo dimetilaminometilo. Estas reacciones se explican en conexión con diferentes compuestos intermedios en la patente de EE. UU. N.º 7 456 302 o en la patente de EE. UU. N.º 6 677 456, ambas incorporadas a esta solicitud por referencia en su totalidad. Si el compuesto de partida para esta reacción es el compuesto representado por la fórmula (IV), el producto de la reacción anterior es el compuesto representado por la fórmula (Ib) y, posteriormente, el doble enlace C6-C7 se reduce para proporcionar el compuesto representado por la fórmula (Ia).
- 15
- 20 El anillo acetal cíclico de los compuestos representados por las fórmulas (III) y (IV) puede formarse usando la misma metodología, o similar, a la descrita en conexión con diferentes compuestos intermedios de la patente de EE. UU. N.º 6 646 123, incorporada como referencia en esta solicitud en su totalidad. El procedimiento incluye el uso de acetales dialquílicos de acroleína (como acetal dimetilico de acroleína, acetal dietílico de acroleína) con un catalizador ácido (por ejemplo, ácido canforsulfónico) y, opcionalmente, trietilamina, o con un catalizador ácido de Lewis (por ejemplo, cloruro de cinc).
- 25
- La invención proporciona un procedimiento alternativo para la síntesis del núcleo pentacíclico de tasetaxel (es decir, el compuesto representado por la fórmula Ia) que es más económico y práctico que los procedimientos de la técnica previa. También un experto en la materia apreciará que los procedimientos de síntesis de la invención pueden adaptarse a producir las estructuras centrales de otros taxanos pentacíclicos. Entre las reacciones de la invención se incluyen las síntesis de los nuevos compuestos intermedios representados por la fórmula (Ia), la fórmula (Ib), la fórmula (III), la fórmula (VII), la fórmula (IX), la fórmula (X) y la fórmula (XI).
- 30
- El procedimiento de producción de un compuesto de taxano según la invención comprende acoplar un compuesto precursor de la cadena lateral del taxano al hidroxilo C13 del compuesto representado por la fórmula (Ia) para obtener un producto de reacción de taxano protegido, desproteger el producto de reacción de taxano protegido y aislar el compuesto de taxano. En la figura 1 se muestra un ejemplo específico de esquema de reacción para la síntesis del núcleo pentacíclico de tasetaxel (es decir, es compuesto representado por la fórmula (Ia)).
- 35
- 40 En referencia a la figura 1, en un primer aspecto el compuesto representado por la fórmula (Ia) puede sintetizarse según las etapas 1-7, a partir de 10-DAB III. En esta realización, el compuesto representado por la fórmula (Ia) deriva del compuesto representado por la fórmula (Ib), que deriva del compuesto representado por la fórmula (VII), que deriva del compuesto representado por la fórmula (IX):
- 45
- Etapa 1: Formilación del C10 de 10-DAB III. (p. ej., usando $\text{Tf}_2\text{O}/\text{DMAP}/\text{DMF}$);
 Etapa 2: Reacción con anhídrido triflico del hidroxilo C7. (p. ej., usando $\text{Tf}_2\text{O}/\text{piridina}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$);
 Etapa 3: Formación de un doble enlace C6-7 e hidrólisis del éster de formilo C10 para producir el compuesto representado por la fórmula (IX). (p. ej., a. base como $\text{Me}_2\text{NH}/\text{THF}$, b. base como DBU/THF);
 Etapa 4: Reducción de la cetona C9 para formar un compuesto diol que tiene hidroxilos en C9 y C10, para producir el

compuesto representado por la fórmula (VII). (p. ej., reducción con hidruro como BH_3 , NaBH_4 o $(\text{Bu})_4\text{HBH}_4$);

Etapa 5: Formación de un acetal cíclico C9-C10 unido a un grupo olefina terminal, para producir DHB. (acetal de acroleína y catalizador ácido (p. ej., ácido canforsulfónico, TFA o TSA) o ácido de Lewis (p. ej., cloruro de cinc anhidro));

5 Etapa 6: Escisión oxidativa del grupo olefina terminal del acetal cíclico para formar un aldehído, y aminación reductora del aldehído, para producir el compuesto representado por la fórmula (Ib). (a. conversión de olefina en diol, p. ej., KMnO_4 u OsO_4 , b. escisión oxidativa del diol en un aldehído, p. ej., peryodato, p. ej., NaIO_4 , c. conversión del aldehído en un grupo dimetilaminometilo, p. ej., $\text{Me}_2\text{NH}/\text{AcONa}/\text{NaBH}(\text{OAc})_3$); y

Etapa 7: Hidrogenación del doble enlace C6-7 para producir el compuesto representado por la fórmula (Ia). (p. ej., $\text{Rh-Al}_2\text{O}_3/\text{H}_2$, $\text{Pd-C}/\text{H}_2$ o $\text{Pd-C}/\text{HCOONH}_4$).

10

De nuevo en referencia a la figura 1, en una vía alternativa para la síntesis del compuesto representado por la fórmula (Ia), la reacción procede como se describió anteriormente para las etapas 1-4. En esta realización, el compuesto representado por la fórmula (Ia) deriva del compuesto representado por la fórmula (III), que deriva del compuesto representado por la fórmula (VII), que deriva del compuesto representado por la fórmula (IX). Después de la etapa 4,

15 la síntesis procede como sigue para producir el compuesto representado por la fórmula (III):

Etapa 8: Hidrogenación del doble enlace C6-7 del compuesto diol representado por la fórmula (VII) para producir DOH. (p. ej., $\text{Rh-Al}_2\text{O}_3/\text{H}_2$ o $\text{Pd-C}/\text{H}_2$ o $\text{Pd-C}/\text{HCOONH}_4$);

20 Etapa 9: Formación de un acetal cíclico C9-C10 unido a un grupo olefina terminal, para producir el compuesto representado por la fórmula (III). (p. ej., acetal de acroleína/CSA (ácido canforsulfónico) u otro catalizador ácido (por ejemplo, TFA o TSA o ácidos de Lewis como cloruro de cinc anhidro)).

El compuesto representado por la fórmula III se convierte a continuación directamente en el compuesto representado por la fórmula (Ia) mediante escisión oxidativa del grupo olefina terminal para formar un aldehído y aminación reductora del aldehído. (a. conversión de olefina en diol, p. ej., KMnO_4 u OsO_4 , b. escisión oxidativa del diol en un aldehído, p. ej., peryodato, p. ej., NaIO_4 , c. conversión del aldehído en un grupo dimetilaminometilo, p. ej., $\text{Me}_2\text{NH}/\text{AcONa}/\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) como se muestra en la etapa 11 de la figura 1.

25

Entre otras síntesis alternativas proporcionadas por la invención para la producción del compuesto representado por la fórmula (Ia) se incluyen procedimientos alternativos para derivar el compuesto representado por la fórmula (IX) (el precursor del compuesto representado por la fórmula (VII) a partir de 10-DAB III. En un primer esquema de reacción alternativo mostrado como etapa 10 en la figura 1.1, y como etapa 1 y etapa 2 en la figura 4, 10-DAB III se convierte en el compuesto representado por la fórmula (IX) mediante la formación de un doble enlace C6-C7. El doble enlace puede formarse, por ejemplo, mediante reacción del hidroxilo C7 de 10-DAB III con anhídrido triflico (p. ej., $\text{Tf}_2\text{O}/\text{Piridina}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) seguido de una base como (DBU)/THF) para formar el doble enlace C6-C7 del compuesto representado por la fórmula (IX). A continuación, la reacción se desarrolla a través de las etapas 4-7 de la figura 1 como se describió anteriormente para obtener el compuesto representado por la fórmula (Ia). Alternativamente, las etapas de reacción pueden proceder a través de la etapa 4, etapa 8, etapa 9 y etapa 11 de la figura 1 como se describió previamente.

35

40

En referencia a la figura 3, se muestra un esquema de reacción alternativo para la síntesis de un taxano pentacíclico usando tetesaxel como ejemplo. Esta síntesis no implica al compuesto intermedio éster de formilo C10 de la figura 1. En este aspecto alternativo de la invención el compuesto representado por la fórmula (Ia) deriva del compuesto representado por la fórmula (III), que deriva del compuesto representado por la fórmula (IX). El compuesto representado por la fórmula (Ia) puede sintetizarse según las etapas 1-8 de la figura 3, a partir de 10-DAB III:

45

Etapa 1: Reacción del hidroxilo C7 de 10-DAB III con anhídrido triflico. (p. ej., $\text{Tf}_2\text{O}/\text{piridina}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$);

Etapa 2: Formación de un doble enlace C6-7 mediante eliminación de base para formar el compuesto representado por la fórmula IX. (p. ej., DBU);

50

Etapa 3: Reducción del doble enlace C6-7 mediante hidrogenación del compuesto 1X para producir el compuesto representado por la fórmula (XI). (p. ej., con $\text{Rh-Al}_2\text{O}_3/\text{H}_2$ o $\text{Pd-C}/\text{H}_2$ o $\text{Pd-C}/\text{HCOONH}_4$);

Etapa 4: Reducción de la cetona C9 para producir un compuesto diol que tiene hidroxilos en C9 y C10 (DOH). (p. ej., usando BH_3 , NaBH_4 o $(\text{Bu})_4\text{HBH}_4$);

55

Etapa 5: Formación de un acetal cíclico C9-C10 a partir del diol DOH para producir el compuesto representado por la fórmula (III), donde el acetal cíclico está unido a un grupo olefina terminal. (acetal de acroleína y catalizador ácido (p. ej., ácido canforsulfónico, TFA o TSA) o ácido de Lewis (p. ej., cloruro de cinc anhidro)); y

Etapa 6-8: Escisión oxidativa del grupo olefina terminal en un aldehído, y aminación reductora del aldehído para producir el compuesto representado por la fórmula (Ia). (a. conversión de olefina en diol, p. ej. KMnO_4 u OsO_4 , b. escisión oxidativa del diol en aldehído, p. ej., peryodato, p. ej., NaIO_4 , c. conversión del aldehído en un grupo

60

dimetilaminometilo, p. ej., $\text{Me}_2\text{HN}/\text{AcONa}/\text{NaBH}(\text{OAc})_3$). Las reacciones de las etapas 6-8 pueden conseguirse en una

única operación sin purificación de compuestos intermedios.

Aún en otra estrategia alternativa para la síntesis del compuesto representado por la fórmula (Ia) se muestra en la figura 4. Esta síntesis también elimina la formación del éster de formilo C10 mostrado en la figura 1. En una primera realización, el compuesto representado por la fórmula (Ia) deriva del compuesto representado por la fórmula (Ib), que deriva del compuesto representado por la fórmula (IV), en un esquema de reacción con formación inicial del acetal cíclico. Este primer esquema de reacción se muestra en la figura 4 como sigue, a partir de 10-DAB III:

5 Etapa 1: Reducción de la cetona C9 de 10-DAB III, para producir un compuesto triol (fórmula 10) que tiene hidroxilos en C9 y C10 (p. ej., usando borohidruro);

10 Etapa 2: Formación de un acetal cíclico C9-C10 a partir del compuesto triol (fórmula 10), donde el acetal cíclico está unido a un grupo olefina terminal. (acetal de acroleína y catalizador ácido (p. ej., ácido canforsulfónico, TFA o TSA) o ácido de Lewis (p. ej., cloruro de cinc anhidro)); y

15 Etapa 3: Reacción de anhídrido trifílico del hidroxilo C7 (p. ej., Tf₂O/piridina/CH₂Cl₂), seguido por la eliminación de la base para formar un doble enlace C6-C7, produciendo el compuesto representado por la fórmula (IV);

20 Etapa 4: Escisión oxidativa del grupo olefina terminal del acetal cíclico en un aldehído, y aminación reductora del aldehído para producir el compuesto representado por la fórmula (Ib). (a. conversión de olefina en diol, p. ej. KMnO₄ u OsO₄, b. escisión oxidativa de diol en aldehído, p. ej., peróxido, p. ej., NaIO₄, c. conversión del aldehído en un grupo dimetilaminometilo, p. ej., Me₂HN/NaOAc/NaBH(OAc)₃). Estas reacciones pueden conseguirse en una única operación sin purificación de ningún compuesto intermedio para producir el compuesto representado por la fórmula (Ib);

Etapa 5: Hidrogenación del doble enlace C6-C7 del compuesto representado por la fórmula (Ib) para producir el compuesto representado por la fórmula (Ia). (p. ej., Rh-Al₂O₃/H₂ o Pd-C/H₂ o Pd-C/HCOONH₄)

25 En una realización alternativa mostrada en la figura 4 para obtener el compuesto representado por la fórmula (IV) y, posteriormente, el compuesto representado por la fórmula (Ia), el compuesto representado por la fórmula (IV) se deriva del compuesto representado por la fórmula (VII), que se deriva del compuesto representado por la fórmula (X). Es decir, como se muestra más detalladamente en la figura 4, el compuesto triol 10 obtenido por reducción de la cetona C9 en la etapa 1 puede hacerse reaccionar de la siguiente manera:

30 Etapa 6: Reacción con anhídrido trifílico del hidroxilo C7 del compuesto triol 10 para producir el compuesto representado mediante la fórmula (X). (p. ej., Tf₂O/piridina/CH₂Cl₂);

Etapa 7: Eliminación de base para formar un doble enlace C6-C7 en el compuesto representado por la fórmula (X), lo que produce el compuesto representado por la fórmula (VII):

35 Etapa 8: Formación de un acetal cíclico C9-C10 unido a un grupo olefina terminal, que produce el compuesto representado por la fórmula (IV). (acetal de acroleína y catalizador ácido (p. ej., ácido canforsulfónico, TFA o TSA) o ácido de Lewis (p. ej., cloruro de cinc anhidro)); y

Llevar a cabo la etapa 4 y la etapa 5 de la primera realización del esquema de reacción de la figura 4 como se describió anteriormente para obtener el compuesto representado por la fórmula (Ia).

40 El compuesto representado por la fórmula (Ia), producido por cualquier de los procedimientos anteriores, puede conjugarse a continuación en la posición hidroxilo C13 a un compuesto precursor de la cadena lateral del taxano usando cualquier procedimiento apropiado conocido en la técnica. Por ejemplo, un compuesto precursor de la cadena lateral según la fórmula (II) puede conjugarse al compuesto representado por la fórmula (Ia) para producir diversos productos finales de taxano pentacíclico.

45 En la figura 3 se muestra un ejemplo específico de dicho acoplamiento usando un precursor de la cadena lateral β-lactama para obtener tesetaxel, donde un precursor de β-lactama protegido (+)-THA se convierte en (+)-TBA (etapa 9), conjugado al grupo hidroxilo C13 del componente central taxano pentacíclico representado por la fórmula (Ia) usando una base de metal alcalino soluble con impedimento, por ejemplo, LHMDs (etapa 10) y el grupo protector de la cadena lateral del producto conjugado se protege (etapa 11) usando, por ejemplo, TBAF. El precursor de β-lactama TBA (1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-fluoro-2-piridil)-3-trisopropilsililoxi-2-azetidionona), se describe en la patente de EE. UU. N.º 7 126 003 B2 y en la patente de EE. UU. N.º 6 677 456 (Soga).

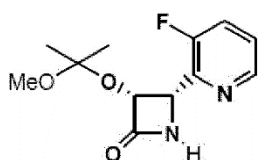
55 Alternativamente, el precursor de la cadena lateral puede ser una cadena lineal funcional equivalente a la β-lactama como TBBE (S-(4-bromofenil)(2R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-2-[(trisopropilsilil)oxi]propanoato), descrito en la patente de EE. UU. N.º 7 678 919 (Imura). La reacción de acoplamiento del compuesto representado por la fórmula (Ia) con TBBE se muestra en la figura 5 y se describe con más detalle a continuación.

60

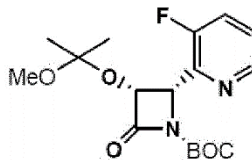
La síntesis convencional de β -lactamas para su uso como precursores de cadenas laterales para el acoplamiento a componentes centrales de taxano puede utilizar p-anisidina para obtener el compuesto intermedio acetoxifenilazetidina (APA), que necesita el uso de nitrato de amonio cérico (CAN, por sus siglas en inglés) en una etapa posterior para eliminar el sustituyente 1-fenilo y convertir TPA a THA. Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. N.º 5 336 785 (Holton). Esta es una química poco práctica para su uso a escala comercial debido a su bajo rendimiento, a problemas de calidad y a una significativa generación de residuos.

Para abordar estos problemas, un procedimiento de síntesis del precursor de la cadena lateral β -lactama para su uso en la síntesis de taxanos emplea metoxi metiletoxi (MOP, o metoxidimetil propiloxi) u otros grupos acetal para la protección del 3-OH del precursor de la cadena lateral β -lactama como se describe en la patente de EE. UU. N.º 6 310 201 (Thottathil), que se incorpora a esta solicitud como referencia. Aunque en general estas reacciones químicas se han descrito en la patente de EE. UU. N.º 7 176 326 (Thottathil) y en la patente de EE. UU. N.º 6 310 201, no se han aplicado previamente a una β -lactama donde el sustituyente 4 es un heterocíclico y esta sustituido con halógeno según se requiera para la síntesis de tesetaxel. Es de especial interés el sustituyente halógeno en la cadena lateral, particularmente la sustitución con flúor de taxanos como tesetaxel y de utilidad ya que permite la obtención de imágenes por PET de la distribución de taxanos en el organismo, especialmente en las localizaciones del cáncer y de las células cancerosas. La piridina fluorada también es particularmente importante para potenciar la actividad biológica de tesetaxel como fármaco quimioterapéutico.

Los compuestos precursores de la cadena lateral del taxano representados por la fórmula (V) y la fórmula (VI):



fórmula (V)

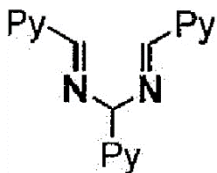


fórmula (VI)

donde Me es metilo y BOC es terc-butoxicarbonilo pueden sintetizarse en general como se describe en la patente de EE. UU. N.º 7 176 326 y en la patente de EE. UU. N.º 6 310 201. Los expertos en la materia también apreciarán que el MOP de la fórmula (V) y en la fórmula (VI) puede sustituirse por otros grupos para la protección del 3-OH del precursor de la cadena lateral β -lactama según se describe en la patente de EE. UU. N.º 6 310 201 (Thottathil).

Una síntesis alternativa que evita el uso de CAN durante la producción de un precursor de la cadena lateral de β -lactama sólido cristalino para su unión a C13 de la estructura central policíclica de taxano se realiza según el esquema de reacción general mostrado en la figura 2, donde Py es piridina o piridina sustituida; Ac es aceto; Me es metilo; MOP es 2-metoxipropilo y BOC es terc-butoxicarbonilo. Los expertos en la materia también apreciarán que el MOP puede sustituirse por otros grupos para la protección del 3-OH del precursor de la cadena lateral β -lactama según se describe en la patente de EE. UU. N.º 6 310 201 (Thottathil) en el esquema de reacción anterior. En una realización en particular Py es una piridina halosustituida, como fluoropiridina, o una piridina sustituida con metoxi. En una realización preferida Py es 3-fluoropiridina. Cuando Py es 3-fluoropiridina, el compuesto 18 del esquema de reacción anterior es el compuesto representado por la fórmula (VI) y el compuesto 17 es el compuesto representado por la fórmula (V). Py también pretende abarcar sustituyentes aromáticos y otros restos heteroaromáticos adecuados.

La fórmula (VIII) es un compuesto intermedio nuevo en el esquema de reacción de la figura 2 para la síntesis de los compuestos representados por la fórmula (V) y la fórmula (VI).



fórmula (VIII)

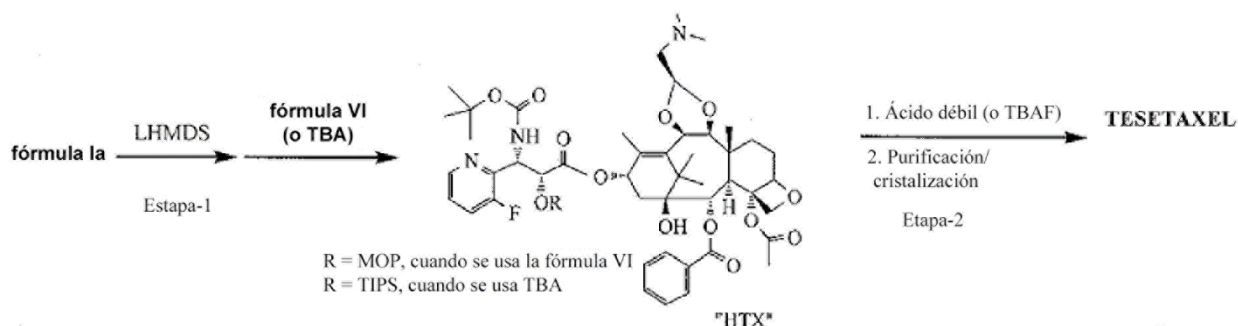
donde Py es como se define anteriormente.

- La reacción anterior procede haciendo reaccionar amoníaco con el aldehído PyCHO para producir el compuesto representado por la fórmula (VIII). El tratamiento del compuesto representado por la fórmula (VIII) con cloruro de acetilo acetoxi, TEA y THF forma el anillo β -lactama (compuesto 19a en la figura 2) y el sustituyente 1 se elimina usando una mezcla de ácido clorhídrico en agua (hidrólisis) o una mezcla de PdC (paladio carbono) e hidrógeno (reducción) para formar el compuesto 20. El compuesto 20a se forma mediante resolución enzimática de los enantiómeros del compuesto 20 generalmente como se describe en la patente de EE. UU. N.º 7 176 326. En este proceso el compuesto 20 se trata con lipasa, pen-amidasa o esterasa y el enantiómero deseado se recupera mediante recristalización. La hidrólisis básica del compuesto 20a (usando por ejemplo K_2CO_3) elimina el acetilo para producir 3-OH (compuesto 21), que a continuación se protege mediante la adición de metoxipropeno y p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS), generalmente como se describe en la patente de EE. UU. N.º 6 130 201, dando lugar al compuesto 17. Alternativamente, el compuesto 17 se prepara mediante adición de metoxipropeno/CSA o 2,2-dimetoxipropeno/CSA. Se añade BOC al compuesto 17 mediante la adición de $(BOC)_2O$ /DMAP para formar el producto final del compuesto 18.
- 15 En la síntesis del precursor de la cadena lateral de β -lactama para el uso en la preparación de tasetaxel, el compuesto de partida aldehído es un derivado de 3-fluoropiridina y el esquema de reacción es como se muestra en la figura 2.

Para la preparación del precursor de la cadena lateral de tasetaxel como se muestra en la figura 2, el 2-aldehído de FFP (3-fluoropiridina) se hace reaccionar con amoníaco (etapa 1). Las etapas posteriores para preparar el compuesto representado por la fórmula (VI) son como se describe anteriormente. El compuesto representado por la fórmula (V) se prepara usando metoxipropeno/CSA o 2,2-dimetoxipropeno/CSA y el grupo BOC se añade usando $(BOC_2)O$ /DMAP.

El compuesto representado por la fórmula (VI) se conjuga con el hidroxilo C13 del compuesto representado por la fórmula (Ia) para producir tasetaxel protegido u otro compuesto de taxano pentacíclico relacionado. La reacción de unión de la cadena lateral se realiza preferiblemente usando una base de metal alcalino soluble con impedimento como hexametil disilazida de litio (LHMDS), que se ha descrito en la publicación de patente de EE. UU. 2002/0091274 (Holton), en la patente de EE. UU. N.º 6 794 523 (Holton) y en la patente de EE. UU. N.º 6 350 887 (Thottathil) para la unión de cadenas laterales al carboxilo C13 de taxanos protegidos en 7. No obstante, también pueden usarse otras bases metálicas para el acoplamiento de cadenas laterales de taxano como se describe en la patente de EE. UU. N.º 6 350 887. Alternativamente, la unión del compuesto intermedio β -lactama representado por la fórmula (VI) a la posición 13 del compuesto intermedio de taxano pentacíclico representado por la fórmula (Ia) puede realizarse como se describe en el ejemplo 6 de la patente de EE. UU. N.º 6 677 456.

35 El esquema de reacción utilizando una base con impedimento soluble para el acoplamiento del precursor de la cadena lateral de β -lactama es el siguiente:



40 donde HTX se refiere al compuesto intermedio en el que el 2' hidroxilo está protegido por R y R es como se indica en el esquema de reacción anterior. El compuesto representado por la fórmula (Ia) se hace reaccionar con LHMDS u otra base de metal alcalino adecuada en un solvente como tetrahidrofurano (THF) como se explica en los ejemplos 7 y 9 de la patente de EE. UU. N.º 6 677 456. Tras la adición de la β -lactama seleccionada a la mezcla de reacción, el OH de la posición 13 reacciona con la β -lactama para producir HTX. El 2'-OH de HTX se desprotege mediante el tratamiento con ácido débil o TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio) generalmente como se explica en los ejemplos 7 y 9 de la patente de EE. UU. N.º 6 677 456. El producto final tasetaxel se purifica y, opcionalmente, cristaliza para obtener el polimorfo deseado.

Alternativamente, el compuesto intermedio β -lactama representado por la fórmula (VI) puede convertirse en el TBBE

equivalente funcional como se describe a continuación con respecto a la figura 5 y unirse al compuesto central de taxano representado por la fórmula (Ia).

En la figura 5 se muestra un ejemplo de un esquema de reacción para obtener TBBE y acoplar el precursor de cadena lateral de TBBE. Como se muestra, TBA se sintetiza mediante la conversión de 4-(3-fluoro-2-piridil)-3-triisopropilsililoxi-2-azetidiona (THA) en TBA mediante la reacción con un grupo butoxicarbonilo. El 3-hidroxilo de los precursores THA y TBA puede protegerse mediante cualquier grupo protector de hidroxilo, como triisopropilsililéter (TIPS). TBBE puede derivarse a partir de TBA mediante la tioesterificación de TBA (el compuesto representado por la fórmula (II)) con un compuesto tiol como 4-bromotiofenol o 4-bromobencenotiol en presencia de una base. Este proceso se describe en la patente de EE. UU. N.º 7 678 919 (Imura). A continuación TBBE se une al grupo hidroxilo C13 del componente central de taxano pentacíclico (p. ej., el compuesto representado por la fórmula (Ia)) en un solvente inerte en presencia de una base para producir un taxano con una cadena lateral hidroxilo protegida. El acoplamiento puede estar mediado por bases como el hidruro de sodio o por bases con impedimento solubles como LHMS y, preferiblemente, se realiza en una atmósfera de gas inerte, como nitrógeno o argón. El producto acoplado y protegido (9 en la figura 3 y en la figura 5) se aísla y purifica, y la cadena lateral se desprotege para producir el compuesto de taxano final. El producto final puede opcionalmente cristalizarse para obtener el polimorfo deseado.

Un procedimiento para la cristalización de tasetaxel se describe en la patente de EE. UU. N.º 7 410 980 (Uchida). Este procedimiento utiliza acetona, una mezcla de acetona y agua, o una mezcla de acetonitrilo y agua para la cristalización; no obstante, pueden emplearse otros procedimientos para la purificación de tasetaxel mediante cristalización. También pueden utilizarse otros solventes como etanol, metanol, isopropanol (cada uno con o sin agua) para la cristalización según se conoce en la técnica.

Si es necesario, pueden realizarse etapas para controlar y minimizar la hidrólisis del grupo BOC de HTX mediante la reacción de desprotección de ácido. Por ejemplo, pueden emplearse la reducción de la temperatura de reacción, el acortamiento del tiempo de reacción y la variación de las condiciones de reacción para minimizar la hidrólisis del grupo BOC si es necesario. Alternativamente, en el caso de una cantidad no deseada de hidrólisis de BOC el grupo BOC puede añadirse de nuevo simplemente mediante la reacción de HTX con Boc₂O en DMAP como se describió anteriormente.

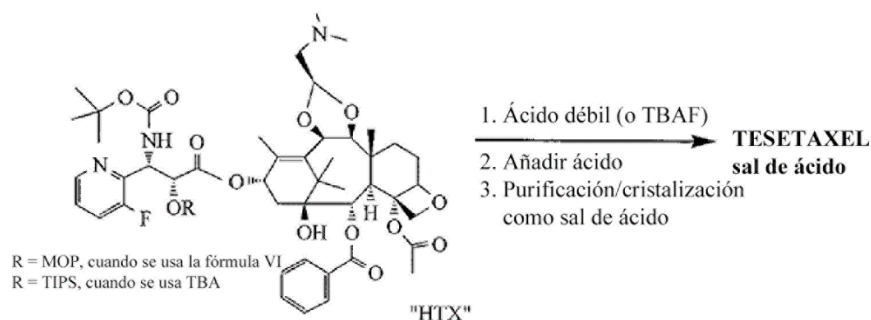
Alternativamente para acoplar el compuesto representado por la fórmula (Ia) para producir tasetaxel protegido en 2'-O (HTX), el compuesto representado por la fórmula (II) o la fórmula (VI) puede unirse al hidroxilo C13 de cualquiera de los compuestos representados por la fórmula (Ib), fórmula (III) o fórmula (IV) usando una base de metal alcalino como se describe anteriormente para producir compuestos intermedios alternativos en los esquemas de síntesis de tasetaxel descritos anteriormente. El producto conjugado y protegido se desprotege a continuación y se purifica como se describió anteriormente. El acoplamiento del precursor de la cadena lateral a los compuestos intermedios alternativos (representados por la fórmula (III), fórmula (IV) y fórmula (Ib)) significa que la cadena lateral se añade a la estructura central del taxano antes de la terminación del núcleo de tasetaxel. Estos compuestos intermedios alternativos pueden ser por sí mismo compuestos taxano pentacíclicos útiles, aunque también pueden reaccionar como se describe en esta solicitud para terminar la síntesis del núcleo pentacíclico de tasetaxel, es decir, eliminación del doble enlace C6-7 del compuesto representado por la fórmula (Ib); eliminación de un carbono de la olefina terminal del acetal cíclico y adición del sustituyente dimetilaminometilo al compuesto representado por la fórmula (III); o eliminación de un carbono de la olefina terminal, adición del grupo dimetilaminometilo y eliminación del doble enlace C6-7 del compuesto representado por la fórmula (IV).

El producto final tasetaxel también puede convertirse en diversas formas de sales farmacéuticamente aceptables usando métodos bien conocidos en la técnica. Estas formas de sales proporcionarán diversas propiedades fisicoquímicas y farmacológicas a tasetaxel que serán útiles en diferentes aplicaciones médicas. Por ejemplo, pueden prepararse sales de adición de ácido mediante la disolución de las mismas en un solvente apropiado en presencia de un ácido apropiado antes de su purificación y/o cristalización. Las formas de sales de tasetaxel pueden tener la estructura general (TT)_m.(HX)_n donde TT es tasetaxel, HX es un ácido y m y n son cada uno independientemente de 1 a 5.

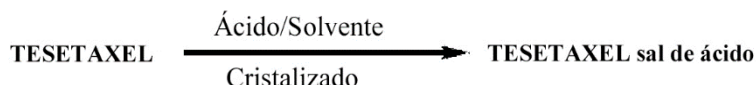
Las sales de tasetaxel y un ácido monobásico pueden denominarse TT.HX o TT.2HX. Entre los ácidos monobásicos útiles para formar sales de tasetaxel que tienen estas estructuras se incluyen HCl (ácido clorhídrico), HBr (ácido bromhídrico), HI (ácido yodhídrico), HNO₃ (ácido nítrico), HOAc (ácido acético), ácido benzoico, ácido láctico, MSA (ácido metano sulfónico), BSA (ácido benceno sulfónico), esilato (ácido etano sulfónico), ácido sulfúrico, CSA (ácido canforsulfónico), p-TSA (ácido tolueno sulfónico), ácido mandélico, ácido gentísico, ácido hipúrico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido glucónico, aminoácidos y otros ácidos farmacéuticamente aceptables.

Las sales de tesetaxel y un ácido dibásico pueden denominarse TT.HX o 2TT.HX. Entre los ácidos dibásicos útiles para la formación de sales de tesetaxel que tienen la estructura TT.HX o 2TT.HX se incluyen ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido cítrico, ácido fosfórico, edisilato (1,2-etanodisulfonato), ácido fenil fosfórico, ácido diglucónico, aminoácidos y otros ácidos farmacéuticamente aceptables.

En un primer aspecto, en el proceso de la invención para la producción de sales de ácido de tesetaxel, se añade el ácido seleccionado en un solvente adecuado a la mezcla de reacción para su unión a la cadena lateral, seguido de la desprotección del grupo 2'-O. El producto final se purifica posteriormente y se cristaliza a partir de la mezcla de reacción sin procesar como se muestra en el siguiente esquema de reacción:



En una realización alternativa, se añade el ácido seleccionado en un solvente adecuado al tesetaxel purificado y aislado (también disuelto en un solvente) seguido de cristalización de la forma de sal, como se muestra en el siguiente esquema de reacción:



20

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Acoplamiento del compuesto intermedio (1a) con la cadena lateral TBA. Procedimiento 1:

Se preparó una solución del compuesto intermedio de taxano 13-hidroxi (1a) (715 mg) en THF recién secado y destilado y se enfrió a -50 °C. El enfriamiento se aplicó exclusivamente tras la completa disolución del material. A esta solución enfriada se le añadió gota a gota con agitación vigorosa hexametil disilazida de litio (LHMDS, 1,05 eq. en THF, valorada con 1,3-difenil acetona p-tosilhidrazona) durante un periodo de varios minutos para mantener la temperatura interna alrededor de -50 °C. Tras la adición, la mezcla de reacción se atemperó a -30 °C y se agitó a esa temperatura durante 5 minutos. Se añadió gota a gota una solución recién preparada de TBA (1,1 eq) en THF a la mezcla de reacción durante un periodo de varios minutos. No se observó una exoterma significativa. El matraz que contenía TBA se lavó con unos ml de THF y los lavados se transfirieron a la mezcla de reacción. La solución resultante se llevó a 0 °C sustituyendo el baño de enfriamiento por un baño de agua con hielo. La mezcla se agitó durante 90 minutos más. La reacción se controló mediante TLC y HPLC que indicaban una completa conversión en 2'-TIPS tesetaxel (compuesto intermedio 9).

La reacción se detuvo con tampón fosfato a pH 7 seguido de una solución acuosa de NaHCO₃ saturada. A continuación se diluyó con acetato de etilo seguido de un proceso de extracción convencional y concentración del solvente para obtener el producto conjugado en rendimiento cuantitativo. El producto sin procesar se purificó adicionalmente mediante filtración de residuos en gel de sílice y se obtuvieron 1,2 g de material conjugado. EM PM 1037. Tiempo de retención (TR) en HPLC 11,2 minutos.

Ejemplo 2: Acoplamiento del compuesto intermedio (1a) con la cadena lateral TBA. Procedimiento 2

En un método alternativo, el procedimiento se repitió usando 58 mg del compuesto intermedio central de taxano 13-hidroxi puro (1a) como en el ejemplo 1. El rendimiento de la reacción era cercano al 100 % con una pureza del 94 % (rendimiento de 77 mg). EM PM 1037. Tiempo de retención (TR) en HPLC 11,2 minutos.

Ejemplo 3: Desprotección del grupo 2' TIPS, compuesto intermedio 9 para tesetaxel

Una solución de 2' TIPS tesetaxel (compuesto intermedio 9) (77 mg) en solvente etanol-THF (1:1) (5 ml) se enfrió a 0 °C usando un baño con hielo. A esta solución previamente enfriada (0 °C) se le añadió HCl 1,5 N (solución acuosa) (1 ml) gota a gota con agitación vigorosa durante un periodo de varios minutos. La reacción se agitó durante varias horas hasta que la HPLC y la TLC indicaban la completa desaparición del 2' TIPS tesetaxel inicial y la presencia de tesetaxel.

El proceso de extracción convencional usando acetato de etilo seguido de la evaporación del solvente permitió obtener tesetaxel en rendimiento cuantitativo. Dependiendo de la pureza, el producto sin procesar puede purificarse adicionalmente mediante cromatografía y/o cristalización. El rendimiento sin procesar fue de 70 mg, pureza en HPLC del 87 %, TR en HPLC 7,9. La purificación cromatográfica proporcionó 45 mg de tesetaxel con una pureza del 98 %. EM PM 882.

15

Ejemplo 4: Desprotección alternativa del compuesto intermedio 9 para tesetaxel. Método TBAF.

Se enfrió una solución de 2' TIPS tesetaxel (compuesto intermedio 9) (1,2 g) en acetato de etilo (10 ml) a 0-10 °C y se añadieron 1,1 equivalentes de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio y se agitó de 0,5 a 3 h. La terminación de la reacción se controló mediante HPLC. Esta reacción se consideró terminada cuando el material de partida era $\leq 0,1$ %. En ese momento, se añadieron hidrogenocarbonato de sodio al 4 % y solución salina saturada, y la capa orgánica se separó y lavó con solución salina saturada, a continuación se concentró a presión reducida a ≤ 50 °C. El tesetaxel sin procesar en este punto puede purificarse mediante cromatografía o cristalización, o mediante una combinación de cromatografía y cristalización. El rendimiento fue de 535 mg con una pureza en HPLC del 95 %. TR en HPLC 7,9, EM PM 882.

25

Ejemplo 5: Cristalización de tesetaxel

El tesetaxel sin procesar se disolvió en acetona, se añadió carbono activado y la mezcla se agitó a 15-50 °C durante 0,5-2 h. El material insoluble se eliminó mediante filtración con un microfiltro (0,2-0,25 μm) y se lavó con acetona. Se añadió agua ultrafiltrada (UF) a 40-50 °C y la solución se agitó durante ≥ 6 h. Se aisló el precipitado y se lavó con acetona acuosa al 40 % fría. A continuación, el precipitado se secó a presión reducida a ≤ 60 °C.

30

En una segunda cristalización para aumentar la pureza y/o controlar la morfología, los cristales se disolvieron en acetona a ≤ 50 °C, se añadió agua para llevar a cabo la cristalización y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ≥ 6 h. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con acetona acuosa al 40 %. El producto se pesó y se calculó el rendimiento de tesetaxel. El rendimiento a partir de tesetaxel sin procesar obtenido a partir de 2' TIPS tesetaxel sin procesar puede ser del 60-80 %. TR en HPLC 7,9, EM PM 882. El tesetaxel se dispensó en frascos de color marrón.

35

40

La síntesis de tesetaxel según se describe en los ejemplos 1-5 se confirmó mediante HPLC, como se muestra en la figura 6.

Ejemplo 6: Preparación de TBA

Se colocaron en un reactor 0,9 moles de (+)-THA y 10 v/p (con respecto a THA) de THF, se disolvieron hasta formar una solución mientras se mantenía en agitación, seguido de la adición de 0,0361 p/p (con respecto a THA) de DMAP y 1,0 moles de (Boc)₂O. Se permitió que la reacción se desarrollara a temperatura ambiente durante 30 a 90 min. La terminación de la reacción se comprobó mediante HPLC. Tras la terminación se añadieron 5 v/p de una solución de bicarbonato sódico al 4 % y la extracción se llevó a cabo usando 10 v/p (con respecto a THA) de n-hexano. La capa orgánica se lavó con aproximadamente 5 v/p de agua del grifo y, a continuación, se secó sobre una cantidad adecuada de sulfato de magnesio. Las sustancias insolubles se eliminaron mediante filtración y se lavaron con aproximadamente 2 v/p (con respecto a THA) de n-hexano. El filtrado, combinado con los lavados, se concentró a presión reducida a 40 °C o menos para obtener TBA como un residuo. El tiempo de retención (TR) en HPLC es de 17,4 minutos, MS MW 439. Rendimiento 100%. Este residuo se utilizó para todos los experimentos de acoplamiento de tesetaxel.

45

50

55

Ejemplo 7: Preparación de TBBE

Se disolvieron TBA sin procesar y 1,1 equivalentes de 4-BTP (4-bromo-tiofenol) en 13 v/p de IPE (éter isopropílico), se añadieron 0,3 equivalentes de carbonato de potasio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 a

60

3 horas. La terminación de la reacción se comprobó mediante HPLC.

Tras la terminación se añadieron siete volúmenes de IPE y nueve volúmenes de agua del grifo y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con nueve volúmenes de solución salina saturada y, a continuación, se secó sobre una cantidad adecuada de sulfato de magnesio. Las sustancias insolubles se eliminaron mediante filtración y se lavaron con 2 volúmenes de IPE. El filtrado combinado con los lavados se concentró a presión reducida a 40 °C o menos para obtener TBBE como un residuo. Rendimiento cuantitativo. Pureza en HPLC del 97 %, TR 21,8 minutos. EM PM 628. Este residuo se utilizó para todos los experimentos de acoplamiento de tetesaxel.

10 Ejemplo 8: Acoplamiento del compuesto intermedio (Ia) con la cadena lateral TBBE. Procedimiento 1.

Se colocaron en un reactor 3,0 equivalentes de NaH y 8 volúmenes de DME (en comparación con el núcleo de taxano 13-hidróxido que se utilice) y se agitó. Se añadieron de 0,2 a 5 g de núcleo Ia de taxano 13-hidroxi disuelto en 7 volúmenes de DME seco, seguido de 1,1 equivalentes de residuo TBBE sin procesar disuelto en 5 volúmenes de DME seco a una temperatura interna de 10 °C o menos. Se detuvo el enfriamiento y se dejó que la reacción se desarrollara durante 1 a 4 horas. La terminación de la reacción se comprobó mediante HPLC. Tras la finalización, la reacción se detuvo con una mezcla de 9 volúmenes de solución de bicarbonato sódico al 4 % y 9 volúmenes de acetato de etilo, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una mezcla de 9 volúmenes de agua del grifo y 6 volúmenes de solución salina saturada, y se concentró a presión reducida a 50 °C o menos. El residuo obtenido es tetesaxel protegido con 2' TIPS (compuesto 9).

El tetesaxel protegido con 2' TIPS se purificó adicionalmente mediante cristalización o cromatografía y/o una combinación de cromatografía y cristalización. EM PM 1037. Tiempo de retención (TR) en HPLC 11,2 minutos.

El producto sin procesar obtenido también se utilizó como tal para la siguiente etapa de desprotección para obtener tetesaxel.

Ejemplo 9: Acoplamiento alternativo del compuesto intermedio (Ia) con la cadena lateral TBBE. Procedimiento 2.

Se colocaron en un reactor el núcleo de taxano 13-hidroxi (compuesto Ia) (0,2 a 5 g) y 8 volúmenes de THF seco, se enfrió a -50 °C y se agitó. Se añadieron 1,1 equivalentes de LHMDS en THF (1 M) a la reacción y la mezcla se agitó durante 20 minutos a -50-30 °C; Se añadieron 1,1 equivalentes de residuo de TBBE sin procesar en 5 volúmenes de THF seco y la temperatura interna se elevó a 0-10 °C. Se detuvo el enfriamiento, y se dejó que la reacción se desarrollara durante 1 a 4 horas. La terminación de la reacción se comprobó mediante HPLC. Tras la terminación la reacción se detuvo con una mezcla de 9 volúmenes de solución de bicarbonato sódico al 4 % y 9 volúmenes de acetato de etilo, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una mezcla de 9 volúmenes de agua del grifo y 6 volúmenes de solución salina saturada, y se concentró a presión reducida a 50 °C o menos. El residuo obtenido es tetesaxel protegido con 2' TIPS (compuesto 9).

El tetesaxel protegido con 2' TIPS se purificó adicionalmente mediante cristalización o cromatografía y/o una combinación de cromatografía y cristalización. EM PM 1037. Tiempo de retención (TR) en HPLC 11,2 minutos.

El producto sin procesar obtenido también se utilizó como tal para la siguiente etapa de desprotección para obtener tetesaxel.

Ejemplo 10: Reacción de anhídrido tríflico; conversión de 10-DAB III en el compuesto intermedio 2 de la figura 3

Se añadieron al reactor 10 ml de piridina, 2,9 g de 10-DAB III y 2,10 g de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). La mezcla de reacción se enfrió y se mantuvo a temperatura controlada entre 0 °C y 10 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 1,94 g de ácido/anhídrido trifluorometanosulfónico gota a gota durante un periodo de varios minutos. Durante la adición la mezcla de reacción se mantuvo entre 0 °C y 10 °C. La terminación de la mezcla de reacción se comprobó mediante HPLC. El proceso de extracción convencional proporcionó el producto sin procesar como una mezcla de triflato (compuesto intermedio 2 en la figura 4) y la correspondiente olefina 6-7 eliminada (compuesto IX). El material sin procesar se utilizó como tal para la siguiente etapa. EM PM 677. Tiempo de retención (TR) en HPLC 9,7 minutos.

Ejemplo 11: Procedimiento alternativo para la triflación 7-hidroxi; protocolo general

60

Se agitó una solución de 10-deacetil bacatina (10-DAB, 1 equivalente) y piridina (2,9 volumen, 20 equivalentes) en CH₂Cl₂ (2 volúmenes) y se enfrió a -20°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (OTf₂) en una solución de CH₂Cl₂ (2 volúmenes) durante 4 horas, manteniendo la temperatura interna a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó y controló mediante TLC. La mezcla de reacción se detuvo mediante adición de THF (10 volúmenes) y HCl (1 N, 6 volúmenes), a continuación, la capa de THF se lavó con soluciones saturadas de NaHCO₃ y NaCl. La evaporación del solvente permitió obtener el triflato sin procesar. La purificación se realizó mediante lavados con DCM/MeOH 98:2.

Veinte (20) gramos de 10-DAB proporcionaron 14 g de compuesto intermedio triflato (compuesto intermedio 2 de la figura 3) con una pureza química del 84 % y un rendimiento del 70 %. EM PM 677. Tiempo de retención (TR) en HPLC 9,7 minutos.

Ejemplo 12: Eliminación del 7-triflato (compuesto intermedio 2 de la figura 3) para obtener la olefina 6-7 (compuesto IX) Protocolo general

Una solución de 7-OTf-10DAB (compuesto intermedio 2 de la figura 3) (1 equivalente) y DBU (5 equivalentes) se agitó en THF (6,2 volúmenes). La mezcla resultante se agitó a reflujo (70 °C) durante 2 h y se controló mediante HPLC. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de EtOAc (10 volúmenes). La solución se lavó con NH₄Cl saturado y NaCl acuoso saturado. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El compuesto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Merck 40-63 µm) con DCM/MeOH 98:2. Catorce (14) gramos de triflato (compuesto intermedio 2 de la figura 3) proporcionaron 9 g del compuesto deseado (compuesto IX) como un polvo de color blanco, tras la cristalización en DCM, la pureza química mediante HPLC es del 95 %. El rendimiento es del 80 %. EM PM 527. Tiempo de retención (TR) en HPLC 4,9 minutos.

Ejemplo 13: Reducción del doble enlace C6-7: conversión del compuesto (IX) en el compuesto intermedio XI de la figura 3

La olefina C6-7 del compuesto (IX) obtenida anteriormente se disolvió en 5 volúmenes de etanol y se añadieron 0,5 volúmenes de agua. Se añadieron Pd al 10 %/C al 50 % húmedo (5 % en peso) y formato de amonio (2 x 5 equivalentes) y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a de 40 a 60 °C durante 1 a 4 horas. La terminación de la reacción se comprobó mediante HPLC.

Las sustancias insolubles se eliminaron. El residuo se lavó con 3 volúmenes de etanol, a continuación, se concentró a presión reducida a 50 °C o menos. Al residuo concentrado se añadieron 15 volúmenes de acetato de etilo, 3 volúmenes de hidrogenocarbonato de sodio al 4 % y 3 volúmenes de solución salina saturada, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con 7 volúmenes de solución salina saturada y, a continuación, se secó sobre una cantidad adecuada de sulfato de magnesio. Las sustancias insolubles se eliminaron, y el residuo se lavó con 3 volúmenes de acetato de etilo y de nuevo se concentró a presión reducida a 50 °C o menos. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía y/o cristalización para obtener el compuesto intermedio XI.

La pureza química mediante HPLC era del 67 %. El rendimiento fue del 95 %. EM PM 525. Tiempo de retención (TR) en HPLC 10,7 minutos.

Ejemplo 14: Reducción con borano del compuesto intermedio XI a DOH

El grupo 9-carbonilo del compuesto intermedio XI se redujo al correspondiente alcohol beta mediante el complejo borano-THF como agente reductor. El compuesto intermedio XI (700 mg) se disolvió en THF (10 ml) y se enfrió a -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 15 equivalentes de hidrógeno de borano-THF gota a gota y la temperatura se llevó a 0 °C. Tras agitar la reacción durante 2 horas, se añadió a la reacción una cantidad adicional de borano-THF (5 equivalentes). Tras agitar la reacción durante otras dos horas, ésta se detuvo mediante la colocación de la mezcla de reacción en agua con hielo que contenía ácido fórmico al 0,1 %. El proceso de extracción seguido mediante cromatografía permitió obtener un rendimiento del 77 % del producto DOH.

La pureza química mediante HPLC fue del 77 %. El rendimiento fue del 90 %. EM PM 531. Tiempo de retención (TR) 10,0 minutos.

Ejemplo 15: Preparación de acetal (conversión del compuesto intermedio 10 en el compuesto intermedio 13 de la figura 4)

Se añadieron al reactor 35 l de AcOMe, 3,68 kg de compuesto intermedio alcohol 10 (figura 4), 0,46 kg de la sal HCl

de trietilamina (TEA.HCl) y 2,63 kg de acetal dietílico de acroleína (ADA). Se disolvieron 14,1 g de ácido canforsulfónico (CSA) en 1,8 l de AcOEt, la solución se añadió a la mezcla de reacción, y la temperatura se mantuvo entre 15 °C y 25 °C durante varias horas (de 4 horas a 28 horas). La terminación de la mezcla de reacción se comprobó mediante HPLC. Se añadieron 37 l de éter isopropílico (IPE) y 29 l de n-hexano. La mezcla se enfrió entre 10 °C y 0 °C y se agitó de 1 a 3 horas mientras se mantuvo la temperatura. Tras agitar, el precipitado se obtuvo mediante filtración usando un filtro Nutsche de 60 cm. El precipitado se lavó con 15 l de IPE. El precipitado se disolvió a continuación en 74 l de AcOEt. La capa orgánica se lavó con 37 l de agua seguido de 18 l de agua (dos veces). A continuación, se mezclaron 9 l de NaHCO₃ al 4 % y 9 l de solución de NaCl saturada y se usó para lavar la capa orgánica. A continuación la capa orgánica se secó con 2 kg de MgSO₄. Se filtró y el residuo se lavó con 18 l de AcOEt.

10 La capa orgánica combinada se evaporó hasta obtener un residuo a temperatura controlada entre 20 °C y 40 °C. Se añadieron 22 l de IPE al residuo y la capa orgánica se agitó a temperatura controlada entre 20 °C y 30 °C. Se añadieron a la mezcla 22 l de n-hexano, y la mezcla se agitó no menos de 1 hora. Tras enfriar a temperatura controlada entre 10 °C y 0 °C, la mezcla se agitó durante no menos de 1 hora. El precipitado se filtró con un filtro Nutsche (SUS) de 60 cm y se lavó con 11 l de IPE. Tras secar con un secador de vacío y temperatura controlada entre 20 °C y 40 °C, se

15 obtuvo la forma cristalina. (convencional 2,01 kg (rendimiento 51 %), teórico 3,94 kg, especificación; no menos del 80 % mediante HPLC).

Ejemplo 16: Preparación del compuesto acetal (III): Procedimiento 1

20 El compuesto diol DOH (1 g) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadieron a la mezcla de reacción 4 equivalentes de acetal dimetilico de acroleína. Se añadió cloruro de cinc anhidro en polvo (0,2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 30 °C durante 24 horas hasta que el análisis mediante HPLC indicó la terminación de la reacción. El proceso de extracción seguido de purificación cromatográfica proporcionó un rendimiento del 82 % con una pureza del 96 %. EM PM 568. Tiempo de retención (TR) en HPLC 13,9.

25

Ejemplo 17: Procedimiento alternativo para la preparación del compuesto acetal (III): Procedimiento 2

Se aplicó el mismo procedimiento utilizado para la conversión del compuesto intermedio 10 en el compuesto intermedio 13 en el ejemplo 15 anterior para la conversión de DOH en compuesto acetal (III) con un rendimiento del 85 % y una pureza del 95 %. EM PM 568. Tiempo de retención (TR) 13,9.

30

Ejemplo 18: Conversión del compuesto (III) en el compuesto (Ia)

Se colocaron en un reactor de 0,17 a 7,9 g del compuesto acetal III y 15 v/p de piridina que se disolvieron hasta obtener una solución, seguido de la adición de 2,5 v/p de agua del grifo. La temperatura interna se mantuvo entre 25 °C y 55 °C. Se añadieron 4,09 v/p de una solución de permanganato de potasio (50 g por litro de agua); y se dejó que la reacción se desarrollara durante 0,3 a 3 horas. La cantidad residual del compuesto acetal (III) se comprobó mediante HPLC. Se añadieron 15 v/p de acetato de etilo, 5 v/p de una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y 3 v/p de solución salina saturada, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una mezcla de 3 v/p de una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y 3 v/p de solución salina saturada, seguido de un lavado con una mezcla de 5 v/p de solución de bicarbonato sódico al 4 % y 3 v/p de solución salina saturada. A continuación, la capa orgánica lavada se concentró a presión reducida a 50 °C o menos para obtener el compuesto intermedio diol como residuo.

El residuo del compuesto intermedio diol se disolvió en 7 v/p de acetonitrilo, se añadieron 0,15 p/v de carbono activado y la mezcla se agitó de 15 a 50 °C durante 0,5 a 2 horas. Se eliminaron las sustancias insolubles, seguido de adición de 3 volúmenes de acetonitrilo y 1 v/p de piridina y a continuación 3,3 v/p de agua del grifo en la que se disolvieron 0,426 p/p de peryodato sódico. Se dejó que la reacción se desarrollara de 15 a 50 °C durante 2 horas o más. La terminación de la reacción se comprobó mediante HPLC.

50 Se añadieron 5 v/p de una solución acuosa de tiosulfato sódico al 20 %. Las sustancias insolubles se eliminaron mediante filtración a través de celita y se lavaron con 2 v/p de acetato de etilo. El filtrado combinado con los lavados se concentró a presión reducida a 50 °C o menos. Se añadieron 10 v/p de acetato de etilo y 2 volúmenes de solución salina a la solución concentrada y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó dos veces con 2 v/p de solución salina saturada y adicionalmente con una mezcla de 4 v/p de solución acuosa de bicarbonato sódico al 4 % y 4 v/p de solución salina saturada. A continuación, la capa orgánica se secó sobre una cantidad adecuada de sulfato de magnesio. Las sustancias insolubles se eliminaron mediante filtración y se lavaron con 3 v/p de acetato de etilo. El filtrado, combinado con los lavados, se concentró a presión reducida a 50 °C o menos.

A una concentración de 10 v/p, se añadieron 0,122 p/p de acetato sódico y 0,122 p/p de clorhidrato de dimetilamina y se agitó a de 0 a 15 °C durante 15 minutos a 2 horas. Se añadieron 0,316 p/p de triacetoxibromhidruo de sodio y se

60

agitó a de 0 a 40 °C durante 1 a 3 horas. La terminación de la reacción se comprobó mediante HPLC.

La reacción se detuvo mediante la adición de 7 v/p de una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio al 15 % y 3 v/p de solución salina saturada. Se separó la capa orgánica y se lavó con 5 v/p de agua del grifo y con 3 v/p de solución salina saturada, y se secó con una cantidad adecuada de sulfato de magnesio. Las sustancias insolubles se eliminaron mediante filtración y el residuo se lavó con 3 v/p de acetato de etilo. A continuación, el filtrado se concentró a presión reducida a 50 °C o menos para obtener el compuesto (Ia) como residuo. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía y/o cristalización.

10 EM PM 600. Tiempo de retención (TR) en HPLC 6,2. Pureza 90%.

Ejemplo 19: Procedimiento alternativo para la conversión del compuesto (III) en el compuesto (Ia)

Se mezclaron 2,38 g de acetal a 0 °C y 17 volúmenes de piridina/H₂O, a continuación se añadieron 5,4 volúmenes de solución acuosa de KMNO₄ (50 g/l) seguido de 3,5 volúmenes de solución acuosa de KMNO₄ (50 g/l) mediante adición lenta durante 30 minutos. Los dos picos de HPLC (TR 9,1 y 9,3 minutos) se correspondían con los dos posibles isómeros en el grupo hidroxilo recién formado debido a esta reacción. EM PM 603. El proceso de extracción convencional produjo 2,86 g del producto sin procesar. El producto sin procesar se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Se mezclaron 2,86 g del material anterior a temperatura ambiente con 10 volúmenes de acetonitrilo, 1 volumen de piridina y 1,01 g de NaIO₄ en 7,9 ml de agua. Se observó una conversión completa del compuesto deseado. EM PM 571. TP en HPLC. 9,7. El proceso de extracción convencional produjo el producto sin procesar, tras la reacción se aislaron 2,2 g de material.

25 Para la aminación reductora, se disolvieron 1,88 g del aldehído sin procesar anterior a 5 °C en 24 ml de EtOAc. Se añadieron a la mezcla de reacción 290 mg de NaOAc, seguido de 290 mg de NMe₂.HCl, seguido de 752 mg de Na(AcO)₃BH. El proceso de extracción habitual en la terminación de la reacción proporcionó el compuesto amino (Ia) sin procesar.

30 Producto EM PM 600. TP en HPLC. 6,2. La purificación cromatográfica proporcionó 1 g de compuesto (Ia) sin procesar.

Ejemplo 20: Conversión del compuesto (IV) en el compuesto (Ib) y, a continuación, en el compuesto (Ia)

35 Se colocaron en un reactor de 0,17 a 7,9 kg del compuesto acetal (IV) y 15 v/p de piridina que se disolvieron hasta obtener una solución, y se añadieron 2,5 v/p de agua del grifo. La temperatura interna se mantuvo entre 25 °C y 55 °C. Se añadieron 4,09 v/p de una solución de permanganato de potasio (50 g por litro de agua); y se dejó que la reacción se desarrollara durante 0,3 a 3 horas. La cantidad residual del compuesto acetal (IV) se comprobó mediante HPLC. Se añadieron 15 v/p de acetato de etilo, 5 v/p de una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y 3 v/p de solución salina saturada, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una mezcla de 3 v/p de una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y 3 v/p de solución salina saturada, seguido de un lavado con una mezcla de 5 v/p de solución de bicarbonato sódico al 4 % y 3 v/p de solución salina saturada. El producto se concentró a presión reducida a 50 °C o menos para obtener el compuesto intermedio diol como un residuo.

45 El residuo del compuesto intermedio diol se disolvió en 7 v/p de acetonitrilo, se añadieron 0,15 p/v de carbono activado y la mezcla se agitó de 15 a 50 °C durante 0,5 a 2 horas. Se eliminaron las sustancias insolubles, a continuación se añadieron 3 volúmenes de acetonitrilo y 1 v/p de piridina, seguido de la adición de 3,3 v/p de agua del grifo en la que se disolvieron 0,426 p/p de peryodato sódico (en comparación con la cantidad de acetal). Se dejó que la reacción se desarrollara de 15 a 50 °C durante 2 horas o más. La terminación de la reacción se comprobó mediante HPLC.

50 Se añadieron 5 v/p de una solución acuosa de tiosulfato sódico al 20 %. Las sustancias insolubles se eliminaron mediante filtración a través de celita y se lavaron con 2 v/p de acetato de etilo. El filtrado combinado con los lavados se concentró a presión reducida a 50 °C o menos. A la solución concentrada se le añadieron 10 v/p de acetato de etilo y 2 v/p de solución salina saturada. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con 2 v/p de solución salina saturada, seguido de un lavado con una mezcla de 4 v/p de solución acuosa de bicarbonato sódico al 4 % y 4 v/p de solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre una cantidad adecuada de sulfato, a continuación se eliminaron las sustancias insolubles y se lavaron con 3 v/p de acetato de etilo. El filtrado combinado con los lavados se concentró a presión reducida a 50 °C o menos. Esto produjo el compuesto intermedio aldehído sin procesar.

60 Al concentrado anterior en acetato de etilo (10 v/p en comparación con el acetal) se añadieron 0,122 p/p de acetato

sódico y 0,122 p/p de hidrocloreto de dimetilamina. La mezcla se agitó de 0 a 15 °C durante 15 minutos a 2 horas. Se añadieron 0,316 p/p de triacetoxibromuro de sodio y se agitó de 0 a 40 °C durante 1 a 3 horas. La terminación de la reacción se comprobó mediante HPLC. La reacción se detuvo mediante la adición de 7 v/p de una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio al 15 % y 3 v/p de solución salina saturada. Se separó la capa orgánica, se lavó con 5 v/p de agua del grifo y con 3 v/p de solución salina saturada, y se secó con una cantidad adecuada de sulfato de magnesio. Se eliminaron las sustancias insolubles, y la capa orgánica se lavó con 3 v/p de acetato de etilo y, a continuación se concentró a presión reducida a 50 °C o menos para obtener el compuesto (Ib) como el residuo.

El residuo (Ib) se disolvió en 8 v/p de etanol (en comparación con el compuesto acetal IV), se añadieron 0,15 p/v de carbono activado y la mezcla se agitó de 15 a 50 °C durante 0,5 a 2 horas. Las sustancias insolubles se eliminaron. Se añadieron 5 v/p de etanol, 2,11 v/p de agua del grifo, 0,5 p/p de Pd/C al 10 %, húmedo al 50 % y 0,439 p/p de formato de amonio (en comparación con el compuesto IV acetal) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno de 40 a 60 °C durante 1 a 4 horas. La terminación de la reacción se comprobó mediante HPLC. Tras la terminación, se eliminaron las sustancias insolubles y se lavaron con 3 v/p de etanol. El producto de reacción se concentró a continuación a presión reducida a 50 °C o menos. Al residuo concentrado se le añadieron 15 v/p de acetato de etilo, 7 v/p de solución de hidrogenocarbonato de sodio al 4 % y 3 v/p de solución salina saturada. La capa orgánica se separó y se lavó con 7 v/p de solución salina saturada y, a continuación, se secó sobre una cantidad adecuada de sulfato de magnesio. Las sustancias insolubles se eliminaron y se lavaron con 3 v/p de acetato de etilo. El producto de reacción se concentró a continuación a presión reducida a 50 °C o menos. La purificación adicional mediante cromatografía y/o cristalización proporcionó el compuesto (Ia). Producto EM. PM 600. TP en HPLC. 6.2. La purificación cromatográfica proporcionó el compuesto (Ia) de calidad con una pureza en HPLC superior al 95 %.

Ejemplo 21: Conversión de 10-DAB III en el compuesto intermedio 10

Se añadieron 45 litros de AcOMe al reactor (300 litros), seguido de 4,5 kg de 10-DAB III y 0,65 kg de ácido malónico. A esta mezcla de reacción se añadió una solución de N-Bu₄HBN₄ en AcOMe (4,25 kg de N-Bu₄HBH₄ en 23 l de AcOMe) (temperatura de reacción: 30-35 °C, tiempo de goteo: 10-60 min; precaución: formación de espuma). Se añadió lentamente a la mezcla una solución de 1,07 kg de ácido malónico en 14 litros de AcOMe (temperatura de reacción: 30-35 °C, tiempo de goteo: 90-150 min). Tras el goteo, la mezcla de reacción se mantuvo a 30-35 °C.

Condiciones de HPLC:

Muestra: 0,1 ml de mezcla de reacción → 10 ml/solución acuosa de acetonitrilo al 50 %

Volumen de inyección: 1 µl

Columna: YMC PACK ODS-AM302 (4,6 mm*150 mm, 5 µm)

Fase móvil Tampón acetato 0,02 M (pH 5,0)/acetonitrilo (7:3)

Tampón acetato 0,02 M; 1,36 g de NaOAc → 500 ml, la solución se ajustó a pH 5 mediante una solución de AcOH (0,60 g de AcOH → 500 ml)

Caudal: 0,7 ml/min

Temperatura de la columna: 40 °C

Detector: UV, 230 nm

Tiempo de parada: 15 min

Valoración: 10-DAB III no más del 1 %.

A continuación se añadieron 5 l de agua a la mezcla de reacción, con más de 30 min de agitación. Se mezclaron 23 l de HCl 0,2 N y 23 l de solución saturada de NaCl y se utilizaron para lavar la mezcla de reacción. La extracción se realizó en 10 min. Se mezclaron 23 l de NaHCO₃ al 4 % y 23 l de solución saturada de NaCl y se utilizaron para lavar la mezcla de reacción. A continuación, se mezclaron 11 l de NaHCO₃ al 4 % y 11 l de solución saturada de NaCl y se utilizaron para lavar la mezcla de reacción.

Se añadieron 22,5 kg de resina de intercambio iónico (Amberlite IRA743) a la capa orgánica. Tras más de 1 hora de agitación, la mezcla se filtró con un filtro Nutsche(SUS) de 60 cm. El residuo se diluyó con 45 l de AcOEt. La capa orgánica combinada se lavó con 11 l de solución saturada de NaCl y se secó con 2 kg de MgSO₄. Tras el secado, la capa orgánica se filtró y evaporó a temperatura controlada entre 20 °C y 40 °C. El residuo se disolvió con 2,7 litros de metanol y 9,0 litros de AcOEt, y se añadieron 36 l de acetonitrilo a temperatura controlada entre 20 °C y 30 °C. La mezcla se agitó lentamente y se formó un precipitado. Después de no más de 1 hora de agitación, la mezcla se enfrió entre 0 °C y 10 °C. Después de 3 horas, el precipitado se filtró con un filtro Nutsche(SUS) de 60 cm. El precipitado se lavó con 9 l de acetonitrilo y se secó a una temperatura controlada entre 20 °C y 40 °C, produciéndose el compuesto intermedio 10 cristalino. (convencional 3,68 kg (rendimiento 81,5 %), teórico 4,52 kg, especificación; no menos del 70% mediante HPLC).

Condiciones de HPLC:

Muestra: 10 mg de muestra → 10 ml/acetonitrilo acuoso al 50 %

- 5 Volumen de inyección: 1 µl
 Columna: YMC PACK ODS-AM302 (4,6 mm*150 mm, 5 µm)
 Fase móvil Tampón acetato 0,02 M (pH 5,0)/acetonitrilo (7:3) tampón acetato 0,02 M; 1,36 g de NaOAc → 500 ml, la solución se ajustó a pH 5 mediante una solución de AcOH (0,60 g de AcOH → 500 ml)
 Caudal: 0,7 ml/min
- 10 Temperatura de la columna: 40 °C
 Detector: UV, 230 nm
 Tiempo de parada: 15 min

Ejemplo 22: Conversión del compuesto 10 en el compuesto intermedio (X) y a continuación en el compuesto**15 intermedio (VII)**

- Se añadieron al reactor 10 l de piridina, 2,91 kg de compuesto 10 y 2,10 kg de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). La mezcla de reacción se enfrió entre 10 °C y 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno y se añadieron mediante goteo 1,94 kg de ácido/anhidrido trifluorometanosulfónico durante entre 1 hora y 3 horas. Durante el goteo la mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura entre 0 °C y 10 °C. La mezcla de reacción se controló mediante HPLC. Tras la terminación de la reacción, se añadieron 14 l de éter ciclopentilmetílico (CPME) a la mezcla durante la agitación. El precipitado (sal TFA-DMAP) se eliminó mediante filtración usando un filtro Nutsche de 30 cm, y se lavó con 16 l de CPME. La capa orgánica combinada se lavó en primer lugar con 20 l de agua y con 20 l de solución acuosa de NaCl al 5 % (dos veces), seguido del lavado con 20 l de NaHCO₃ al 4 %. Se mezclaron 10 l de NaHCO₃ al 4 % y 10 l de solución saturada de NaCl, y la capa orgánica se lavó con esta solución. Tras el lavado se añadieron a la capa orgánica 2 kg de MgSO₄, 6,0 kg de SiO₂ (florisil) y 4,0 kg de alúmina. Tras el secado y decoloración, la capa orgánica se recuperó mediante filtración. El precipitado se lavó con 20 l de CPME. La capa orgánica combinada se evaporó a temperaturas controladas entre 20 °C y 40 °C. El residuo obtenido se disolvió en 8,0 l de cloroformo y se calentó a una temperatura máxima de 55 °C. Cuando el residuo no se disolvió por completo, se añadieron varias cantidades adicionales de cloroformo (hasta 5 volúmenes v/v). Tras un enfriamiento lento hasta entre 30 °C y 20 °C, se añadieron 16 l de IPE y 16 l de n-hexano. Tras 1 hora de agitación a temperatura entre 20 °C y 30 °C el precipitado se recuperó mediante filtración con un filtro Nutsche(SUS) de 60 cm. El precipitado se lavó con 6 l de solución IPE/hexano (1:1). Tras secar con un secador de vacío a temperaturas controladas entre 20 °C y 40 °C durante de 3 horas a 72 horas, se obtuvo el compuesto VII cristalino. (convencional 1,56 kg (rendimiento 80,0%), teórico 1,95 kg, especificación; no menos del 35 95% mediante HPLC).

- Cuando no se cumplieron las especificaciones del producto, se añadieron 4 v/v de cloroformo al producto sin procesar, y la solución se calentó a 55 °C. Tras calentar, se añadieron 8 v/v de IPE a la solución. Tras comprobar si había precipitación, se añadieron lentamente 8 v/v de IPE. Tras la agitación de 2 horas a 24 horas, el compuesto VII precipitado se obtuvo mediante filtración. (rendimiento del 80-85 %). Esta etapa puede repetirse hasta que la pureza del producto cumpla las especificaciones.
- 40 precipitado se obtuvo mediante filtración. (rendimiento del 80-85 %). Esta etapa puede repetirse hasta que la pureza del producto cumpla las especificaciones.

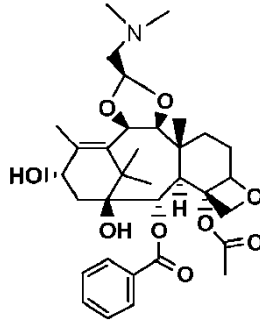
Ejemplo 23: Conversión del compuesto intermedio VII en el compuesto intermedio IV

- 45 Se añadieron al reactor 15 l de acetato de etilo, 1,8 kg del compuesto VII alcohol, 0,23 kg de sal HCl de trietilamina (TEA.HCl) y 1,3 kg de acetal dietílico de acroleína (ADA). Se disolvieron 7 g de ácido canforsulfónico (CSA) en 1 l de AcOEt, y la solución se añadió a la mezcla de reacción, se mantuvo la temperatura entre 15 °C y 25 °C durante varias horas (de 4 horas a 28 horas). La terminación de la mezcla de reacción se comprobó mediante HPLC. Tras la terminación, se añadieron 15 l de éter isopropílico (IPE) y 15 l de n-hexano. La mezcla se enfrió entre 10 °C y 0 °C y se agitó de 1 a 3 horas mientras se mantuvo la temperatura. Tras agitar, el precipitado se obtuvo mediante filtración usando un filtro Nutsche de 60 cm. El precipitado (acetal húmedo sin procesar) se lavó con 15 l de IPE y se disolvió en 30 l de AcOEt. La capa orgánica se lavó con 15 l de agua y dos veces con 9 l de agua. A continuación, se mezclaron 5 l de NaHCO₃ al 4 % y 5 l de solución saturada de NaCl y se usaron para lavar la capa orgánica. A continuación la capa orgánica se secó con 1 kg de MgSO₄. Se filtró y el residuo se lavó con 9 l de AcOEt.
- 50 se agitó de 1 a 3 horas mientras se mantuvo la temperatura. Tras agitar, el precipitado se obtuvo mediante filtración usando un filtro Nutsche de 60 cm. El precipitado (acetal húmedo sin procesar) se lavó con 15 l de IPE y se disolvió en 30 l de AcOEt. La capa orgánica se lavó con 15 l de agua y dos veces con 9 l de agua. A continuación, se mezclaron 5 l de NaHCO₃ al 4 % y 5 l de solución saturada de NaCl y se usaron para lavar la capa orgánica. A continuación la capa orgánica se secó con 1 kg de MgSO₄. Se filtró y el residuo se lavó con 9 l de AcOEt.
- 55 La capa orgánica combinada se evaporó a temperatura controlada entre 20 °C y 40 °C hasta que el residuo estuvo entre 1,5 p/p y 2,0 p/p. Se añadieron 11 l de IPE al residuo y la capa orgánica se agitó a temperatura controlada entre 20 °C y 30 °C. Se añadieron a la mezcla 11 l de n-hexano, y la mezcla se agitó durante no menos de 1 hora. Tras enfriar entre 10 °C y 0 °C, la mezcla se agitó durante no menos de 1 hora. El precipitado se filtró con un filtro Nutsche (SUS) de 60 cm. El precipitado se lavó con 5 l de IPE. Tras secar con un secador de vacío a 20 °C y 40 °C, se obtuvo
- 60 (SUS) de 60 cm. El precipitado se lavó con 5 l de IPE. Tras secar con un secador de vacío a 20 °C y 40 °C, se obtuvo

el compuesto IV acetal cristalino. 1,0 kg, Rendimiento 50 %.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una fórmula:

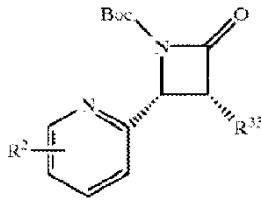


5

2. Un método de fabricación de un compuesto taxano que comprende acoplar un precursor de la cadena lateral de taxano a un grupo hidroxilo C13 del compuesto de la reivindicación 1 para producir un producto de reacción de taxano que tiene una cadena lateral protegida, desproteger la cadena lateral y aislar el compuesto de taxano.

10

3. El procedimiento de la reivindicación 2, donde el compuesto precursor de la cadena lateral de taxano tiene una fórmula



15

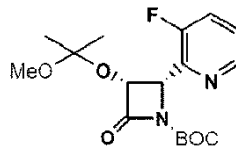
donde R² es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un átomo de halógeno y

R³³ es un grupo hidroxilo protegido.

20

4. El procedimiento de la reivindicación 3, donde R² es flúor y está en la posición 3 de la piridina.

5. El procedimiento de la reivindicación 3, donde el compuesto precursor de la cadena lateral tiene una fórmula

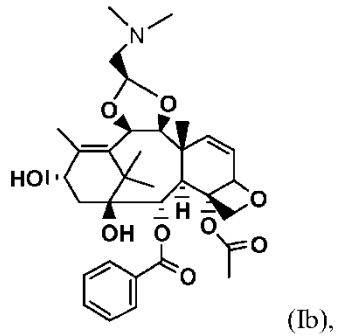


25

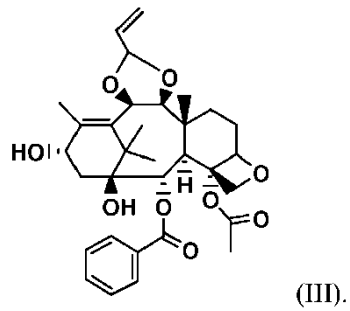
donde Me es metilo y BOC es terc-butoxicarbonilo.

6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 2-5, donde el compuesto según la reivindicación 1 se obtiene mediante síntesis química a partir de un compuesto de fórmula (Ib):

30

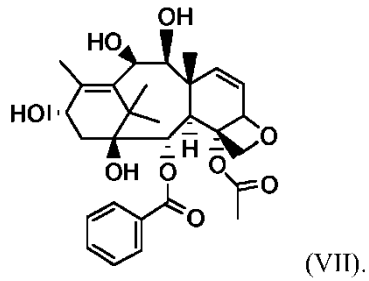


o a partir de un compuesto de fórmula (III):



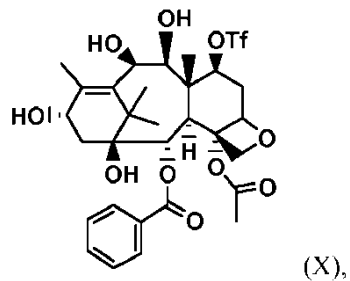
5

7. El procedimiento de la reivindicación 6, donde el compuesto que tiene la fórmula (III) o el compuesto que tiene una fórmula (Ib) se obtiene mediante síntesis química a partir de un compuesto que tiene una fórmula (VII);



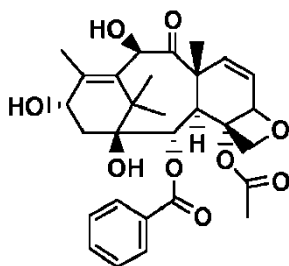
10

8. El procedimiento de la reivindicación 7, donde el compuesto que tiene la fórmula (VII) se obtiene mediante síntesis química a partir de un compuesto de fórmula (X):



15

o a partir de un compuesto de fórmula (IX):



(IX).

9. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 2-8, donde el compuesto según la reivindicación 1 se sintetiza mediante un proceso que comprende:
- 5 formular el C10 de 10-DAB III para producir un primer compuesto intermedio que comprende un éster de formilo C10; hacer reaccionar un hidroxilo C7 del primer compuesto intermedio con anhídrido triflico para producir un segundo compuesto intermedio;
- 10 formar un doble enlace C6-7 en el segundo compuesto intermedio e hidrolizar el éster de formilo C10 para producir un tercer compuesto intermedio;
- reducir una cetona C9 del tercer compuesto intermedio para formar un compuesto diol que tiene hidroxilos en C9 y C10;
- formar un acetal cíclico C9-C10 a partir del diol, donde el acetal cíclico está unido a un grupo olefina terminal; escindir mediante oxidación el grupo olefina terminal para formar un aldehído;
- 15 aminar mediante reducción el aldehído; e hidrogenar el doble enlace C6-7.
10. El procedimiento de las reivindicaciones 2-8, donde el compuesto según la reivindicación 1 se sintetiza mediante un proceso que comprende:
- 20 formular el C10 de 10-DAB III para producir un primer compuesto intermedio que comprende un éster de formilo C10; hacer reaccionar un hidroxilo C7 del primer compuesto intermedio con anhídrido triflico para producir un segundo compuesto intermedio;
- formar un doble enlace C6-7 en el segundo compuesto intermedio e hidrolizar el éster de formilo C10 para producir un tercer compuesto intermedio;
- 25 reducir una cetona C9 del tercer compuesto intermedio para formar un compuesto diol que tiene hidroxilos en C9 y C10;
- hidrogenar el doble enlace C6-7;
- formar un acetal cíclico C9-C10 a partir del diol, donde el acetal cíclico está unido a un grupo olefina terminal;
- 30 escindir mediante oxidación el grupo olefina terminal para formar un aldehído; y aminar mediante reducción el aldehído.
11. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 2-8, donde el compuesto según la reivindicación 1 se sintetiza mediante un proceso que comprende:
- 35 hacer reaccionar un hidroxilo C7 de 10-DAB III con anhídrido triflico para producir un segundo compuesto intermedio; formar un doble enlace C6-7 en el primer compuesto intermedio mediante eliminación de base;
- reducir el doble enlace C6-7 para producir un primer compuesto intermedio reducido;
- 40 reducir una cetona C9 del primer compuesto intermedio reducido para formar un compuesto diol que tiene hidroxilos en C9 y C10;
- formar un acetal cíclico a partir del diol, donde el acetal cíclico está unido a un grupo olefina terminal; escindir de manera oxidativa el grupo olefina terminal en un aldehído; y aminar mediante reducción el aldehído.
- 45 12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, donde el compuesto según la reivindicación 1 se sintetiza mediante un proceso que comprende:
- reducir una cetona C9 de 10-DAB III para producir un primer compuesto intermedio triol;
- formar un acetal cíclico C9-C10 a partir del triol para producir un segundo compuesto intermedio, donde el acetal cíclico está unido a un grupo olefina terminal;
- 50 hacer reaccionar un hidroxilo C7 del segundo compuesto intermedio con anhídrido triflico formando un doble enlace

C6-C7 mediante eliminación de base;
escindir mediante oxidación el grupo olefina terminal en un aldehído;
aminar mediante reducción el aldehído; e
hidrogenar el doble enlace C6-C7.

5

13. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 2-8, donde el compuesto según la reivindicación 1 se sintetiza mediante un proceso que comprende:

- 10 reducir una cetona C9 de 10-DAB III para producir un primer compuesto intermedio triol que tiene hidroxilos en C9 y C10;
hacer reaccionar un hidroxilo C7 del primer compuesto intermedio con anhídrido tríflico para producir un segundo compuesto intermedio;
formar un doble enlace C6-C7 en el segundo compuesto intermedio mediante eliminación de base para producir un
15 tercer compuesto intermedio;
formar un acetal cíclico C9-C10 a partir del compuesto diol del tercer compuesto intermedio, donde el acetal cíclico está unido a un grupo olefina terminal;
escindir mediante oxidación el grupo olefina terminal en un aldehído;
aminar mediante reducción el aldehído; e
20 hidrogenar el doble enlace C6-C7.

14. El procedimiento de la reivindicación 8, donde 10-DAB III se convierte en el compuesto representado por la fórmula (IX) haciendo reaccionar un hidroxilo C7 del 10-DAB III con anhídrido tríflico y tratar con una base para formar un doble enlace C6-C7.

25

15. El procedimiento de cualquier de las reivindicaciones 2-14, donde el compuesto precursor de la cadena lateral se conjuga con C13 usando una base de metal alcalino soluble con impedimento.

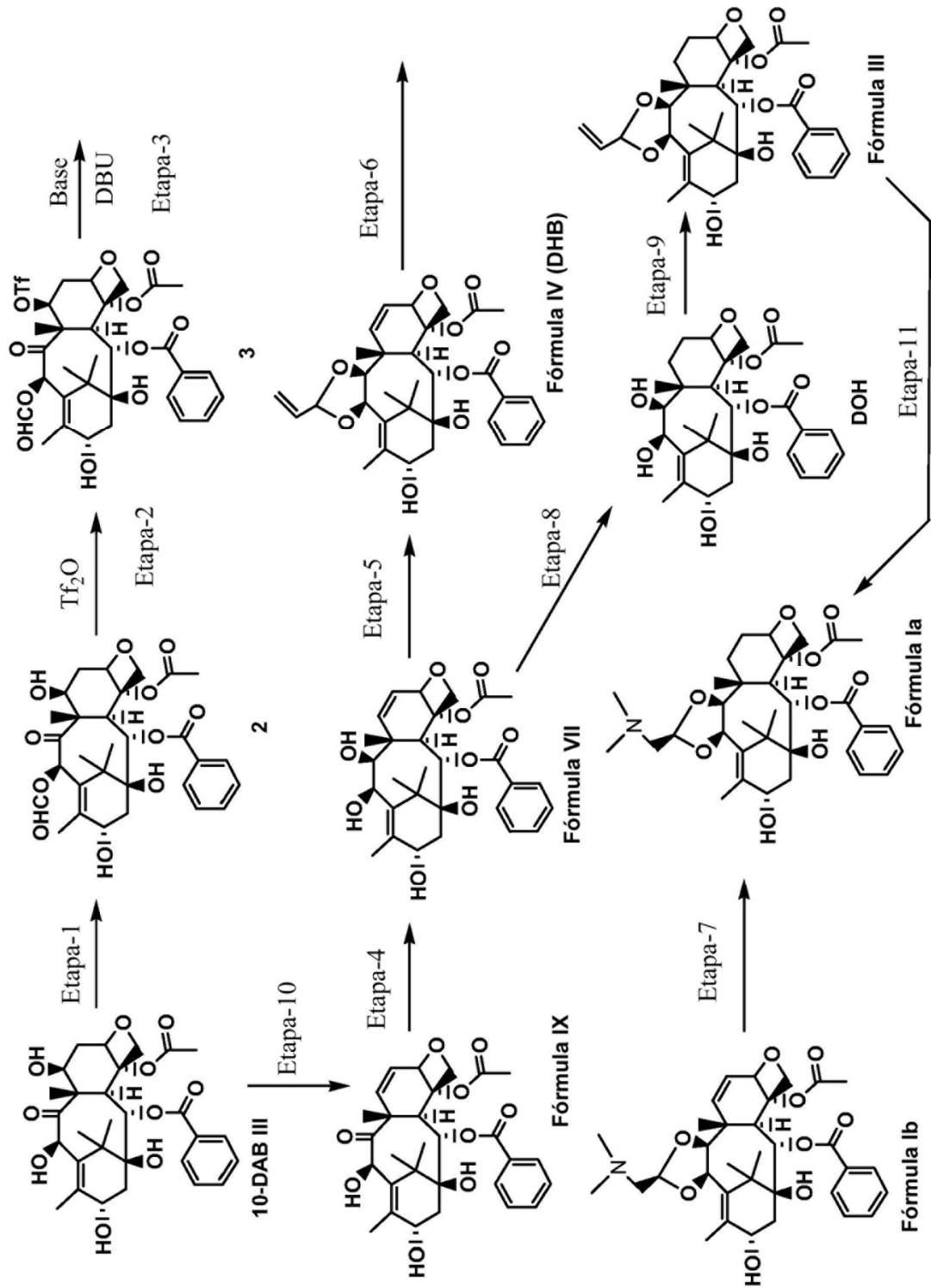


Fig. 1

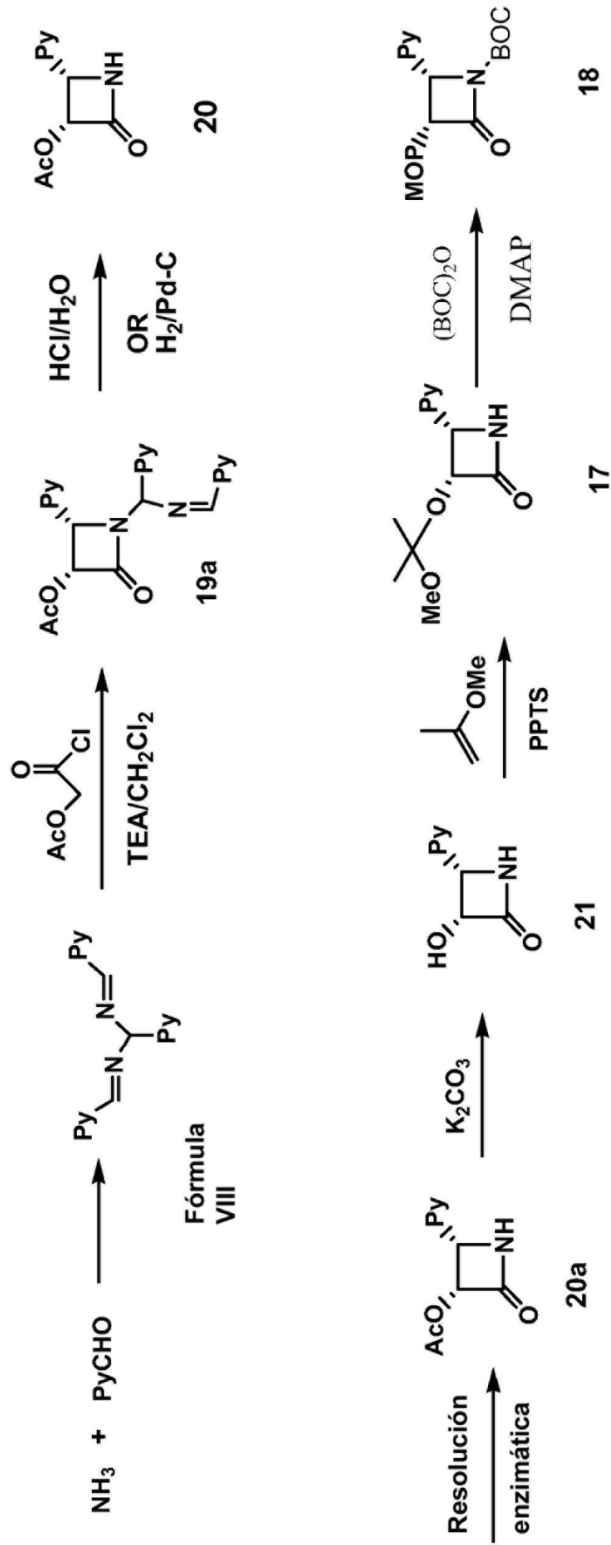


Fig. 2

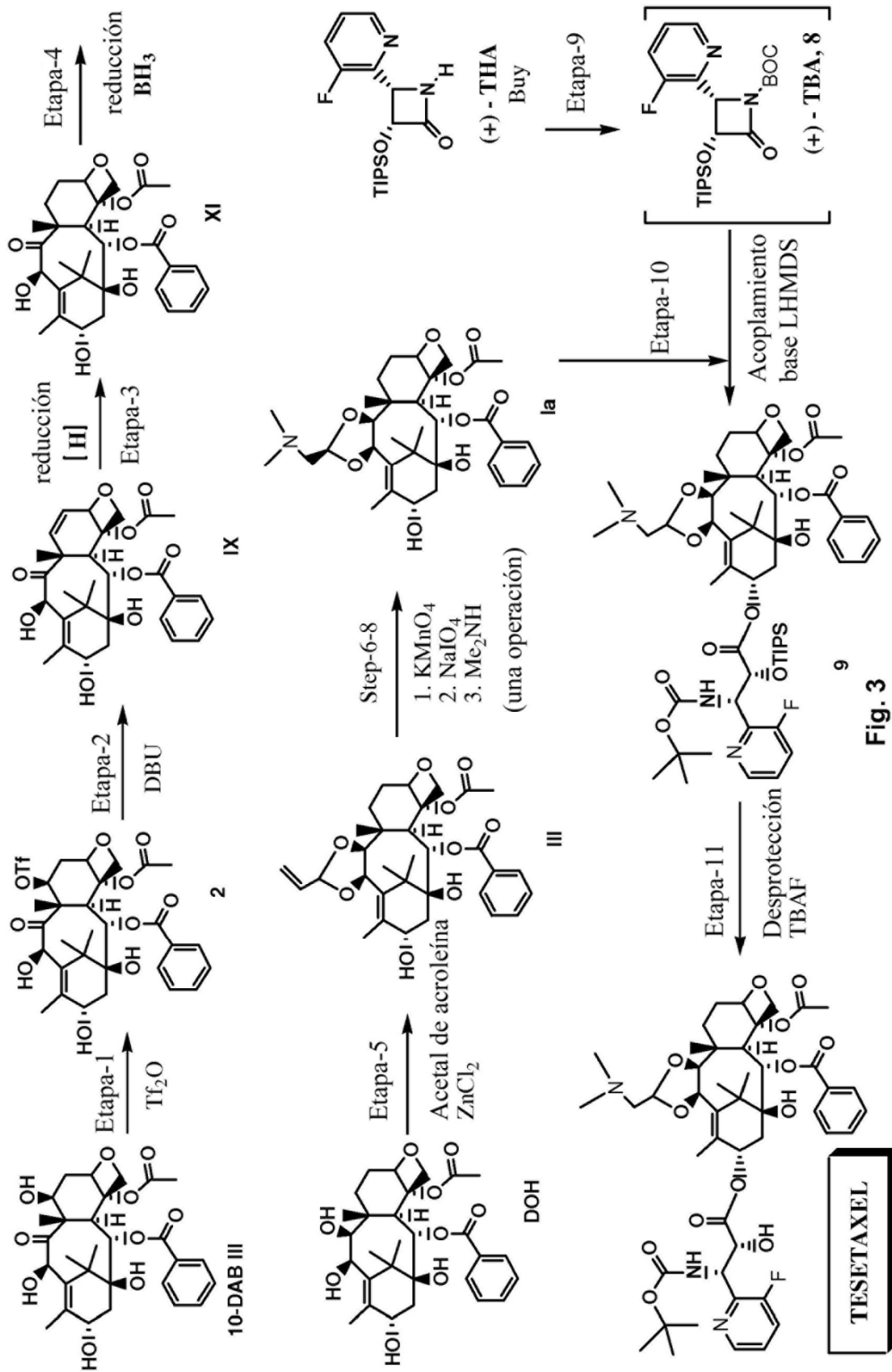


Fig. 3

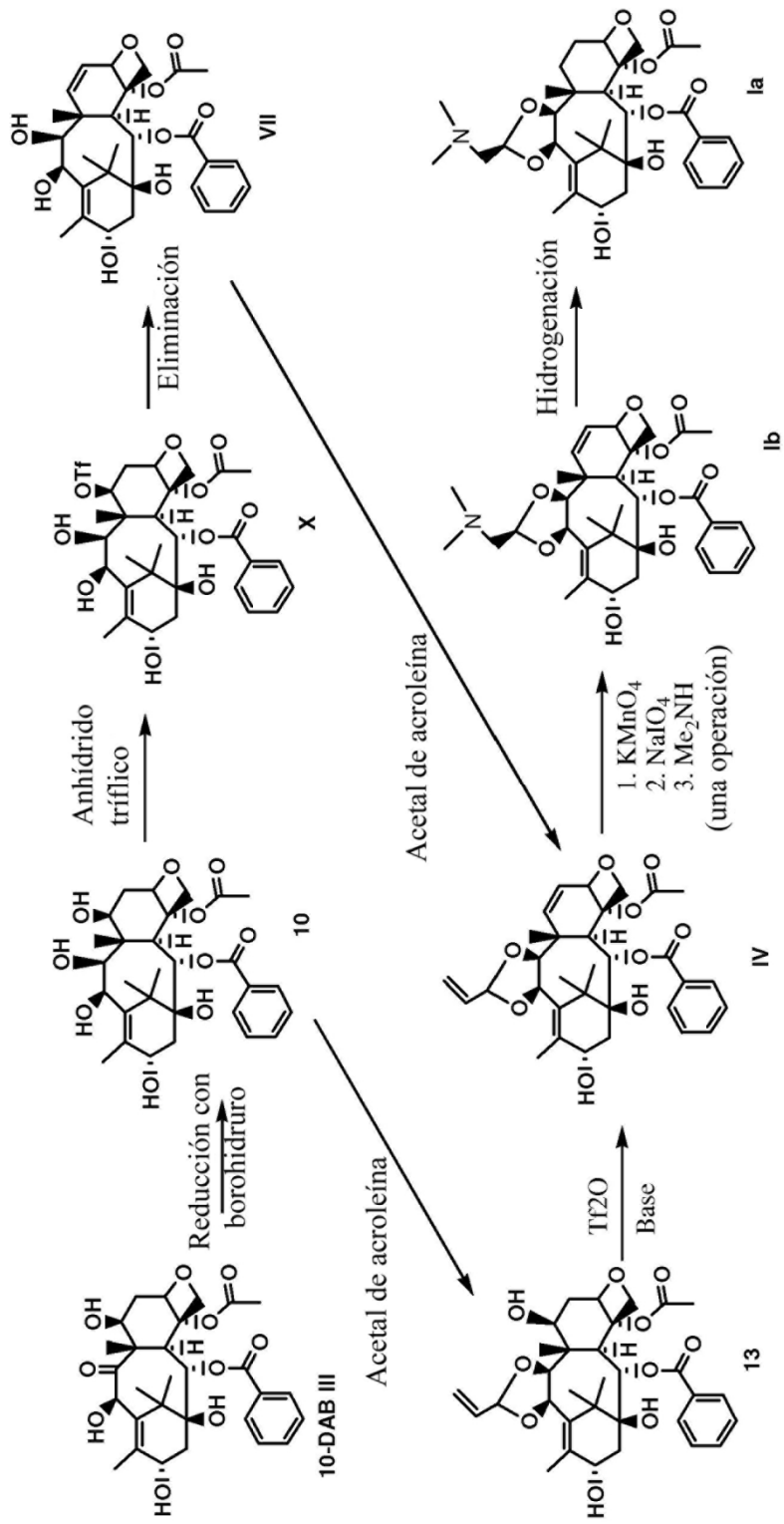


Fig. 4

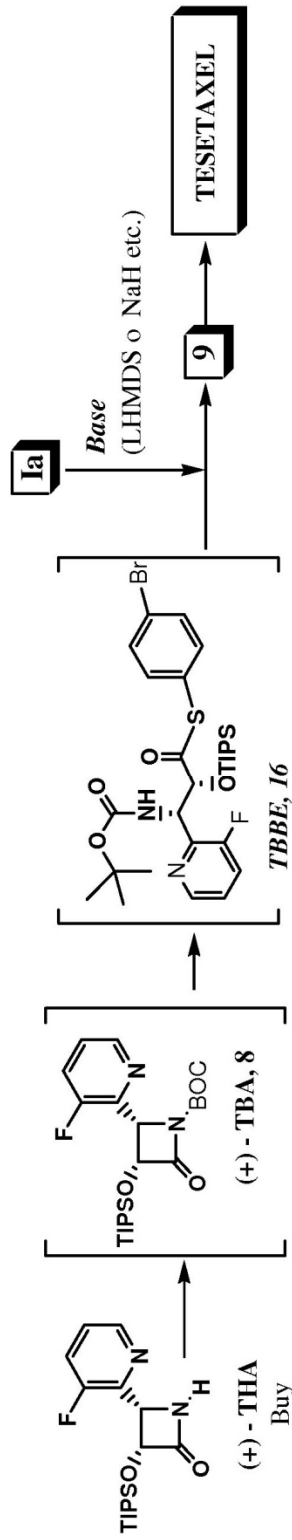
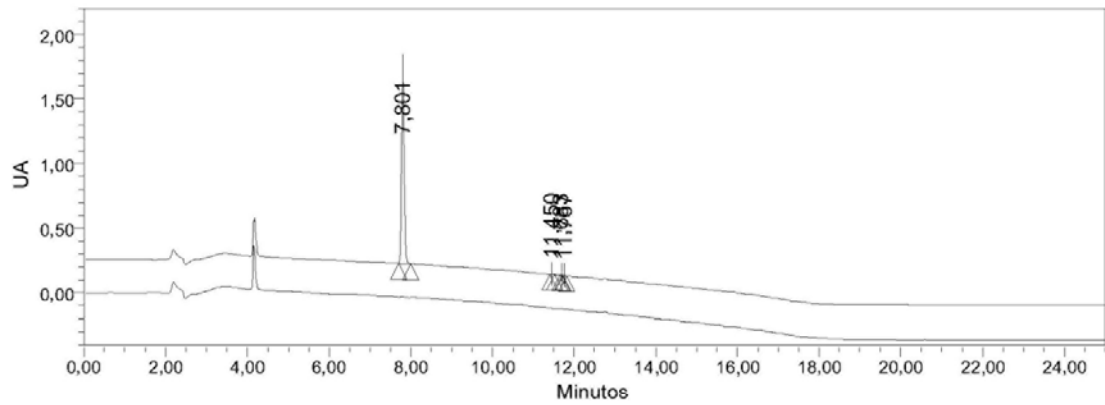
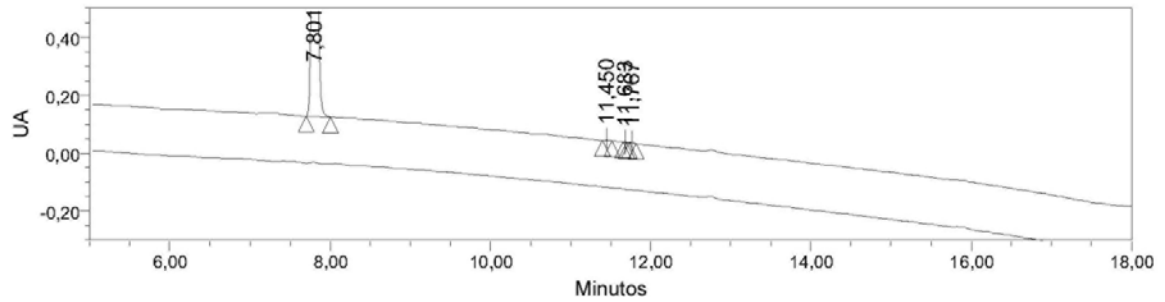


Fig. 5



Cromatograma escalado automáticamente



Resultados del pico

Nombre	TR	Área	% del área
1	7,801	6592910	99,83
2	11,450	8513	0,13
3	11,683	646	0,01
4	11,767	2122	0,03
5			

Fig. 6