(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 712 804**

(51) Int. Cl.:

C07F 7/18 (2006.01)
C07D 305/14 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2012 PCT/IN2012/000630**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2013 WO13069027**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2012 E 12783667 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 2760848**

(54) Título: **Procedimientos para la preparación de carbazitaxel que implican la sililación en C(7)-OH y C(13)-OH o solo la sililación en C(7)-OH**

(30) Prioridad:

26.09.2011 IN 2794DE2011

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.05.2019

(73) Titular/es:

FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED (100.0%)
B- 310, Som Datt Chambers - I Bhikaji Cama Place
New Delhi 110 066, IN

(72) Inventor/es:

LAHIRI, SASWATA;
GUPTA, NITIN;
AZIM, ABUL;
PANDA, NILENDU;
MISHRA, BHUWAN BHASKAR y
SANGHANI, SUNIL

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 712 804 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

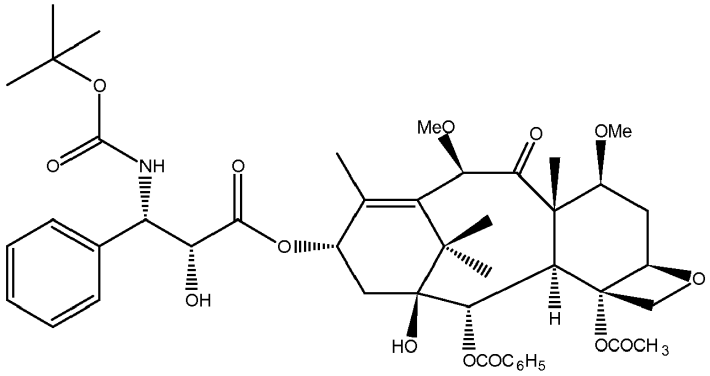
Procedimientos para la preparación de carbazitaxel que implican la sililación en C(7)-OH y C(13)-OH o solo la sililación en C(7)-OH

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de cabazitaxel y sus productos intermedios, con mejor rendimiento y pureza, que evita el uso de reactivos peligrosos.

Antecedentes de la invención

El cabazitaxel, que se conoce químicamente como (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenil-propionato de 4-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1-hidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxotax-11-en-13α-ilo se representa mediante la Fórmula (I).



(I)

El cabazitaxel es un inhibidor de los microtúbulos indicado en combinación con prednisona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas previamente tratado con un régimen de tratamiento que contiene docetaxel, bajo el nombre comercial Jevtana®.

La Patente de EE. UU. Nº 2001/0051736 A1 divulga un procedimiento para la fabricación de cabazitaxel que emplea productos intermedios mono- y disililados.

La Patente de EE. UU. Nº 2012/0149925 A1 describe un procedimiento para la fabricación de taxoides, entre ellos cabazitaxel, a través de un producto intermedio monosililado en C7.

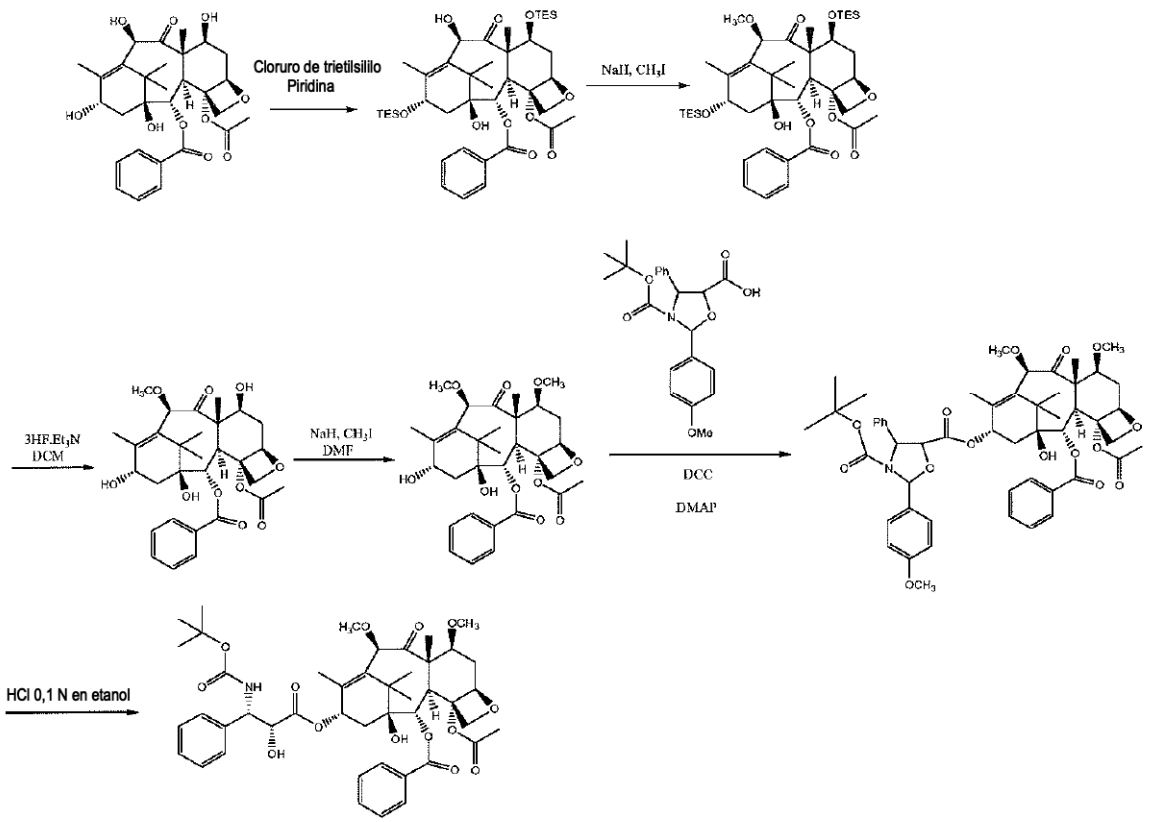
La Patente de EE. UU. Nº 2012/088391 A1 divulgaba el producto intermedio monometoxilado C10-(D_3) monosiliado en C7.

La Patente de EE. UU. Nº 2009/112655 A2 y la solicitud internacional WO 2012/142117 A1 describen métodos para la fabricación de solvatos etanólicos o isopropanólicos de cabazitaxel, respectivamente. Polymorphism in Pharmaceutical solids, 1 de enero 199, p. 205-208 analiza métodos para obtener una forma solvatada de sustancias farmacológicas.

Tetrahedron Letter, vol. 37, p.3935-3938 describe la destilación selectiva de la posición C7 en presencia de un grupo sililo en C13.

La Patente de EE. UU. Nº 5.847.170 divulga la síntesis de cabazitaxel al usar 10-desacetil-bacatina III. La síntesis de cabazitaxel que se divulga en la Patente de EE. UU. Nº 5.847.170 se resume en el esquema I

Esquema I Síntesis de cabazitaxel según se divulga en la Patente de EE. UU. Nº 5.847.170

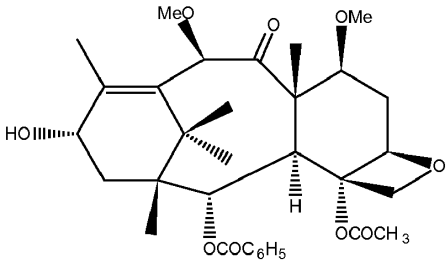


La principal desventaja del procedimiento divulgado en la Patente de EE. UU. Nº 5.847.170 es que, durante la sililación de 10-DAB al usar cloruro de trimetilsililo en piridina, se están formando varios productos secundarios y el producto sililado se obtiene con solo 40-50% de rendimiento.

El procedimiento actual evita el uso de reactivos peligrosos, como piridina en la etapa de sililación y complejo de fluoruro de hidrógeno-trietilamina ($3HF.Et_3N$) en la etapa de desprotección.

El procedimiento actual también utiliza la cantidad estequiométrica de yoduro de metilo para la metilación en comparación con cantidades muy superiores del yoduro de metilo que se usan en el procedimiento descrito en la patente US 5.847.170, donde, en el ejemplo 1, se usa yoduro de metilo como disolvente.

La Patente de EE. UU. Nº 5.962.705 divulga la síntesis del producto intermedio del cabazitaxel que tiene la Fórmula (II)



(II)

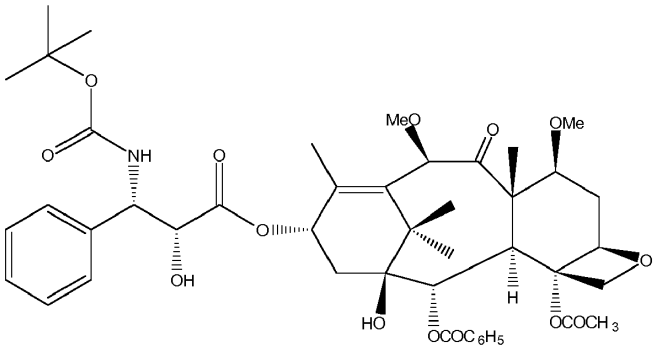
Varias patentes divulgan la sililación de 10-DAB al usar cloruro de trietilsililo e imidazol tales como las descritas en los documentos US 6.410.757, US 6.500.858, US 6.727.369 y US 7.186.851.

Tetrahedron Letters, Vol. 35, pp. 5543-5546, 1994 divulga la sililación en la posición C-7 al usar cloruro de trietilsililo e imidazol en dimetilformamida.

La Patente de EE. UU. Nº US 5.962.705 divulga la metilación al usar yoduro de metilo o sulfato de metilo en presencia de un agente de anionización tal como una o más bases fuertes en medio anhidro.

Sumario de la invención

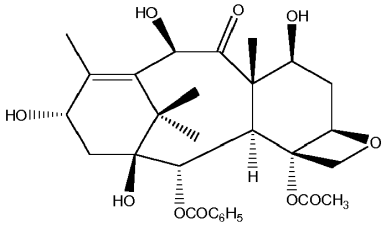
El primer aspecto de la presente invención proporciona un primer procedimiento para la preparación de cabazitaxel de Fórmula (I)



(I)

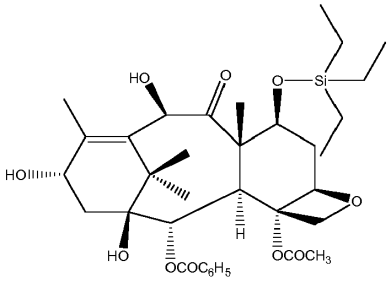
que comprende:

a) tratar 10-desacetilbacatina de Fórmula (III)



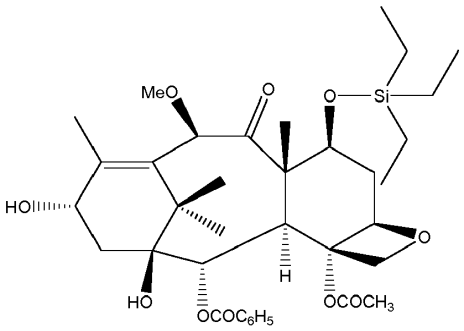
(III)

con un agente sililante en presencia de una base y un disolvente orgánico adecuado durante 1-10 horas para obtener un compuesto de la Fórmula (IV)



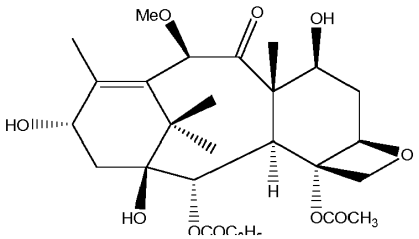
(IV)

b) metilar el compuesto de Fórmula (IV) en presencia de una base y un agente metilante para obtener un compuesto de Fórmula (V).



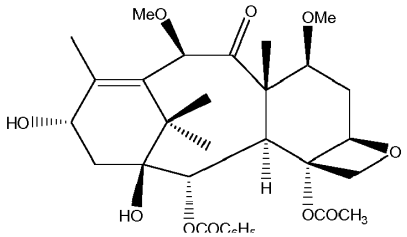
(V)

c) desproteger el grupo sililo del compuesto de Fórmula (V) en presencia de un disolvente orgánico adecuado y una base para obtener el compuesto de Fórmula (VI).



(VI)

d) metilar el compuesto de Fórmula (VI) para dar un compuesto de Fórmula (II) en presencia de un disolvente orgánico adecuado y una base.

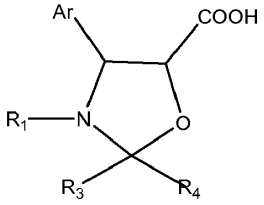


(II)

e) convertir el compuesto de fórmula II en cabazitaxel (I).

Para hacer esto, se divulgan en la presente las etapas de:

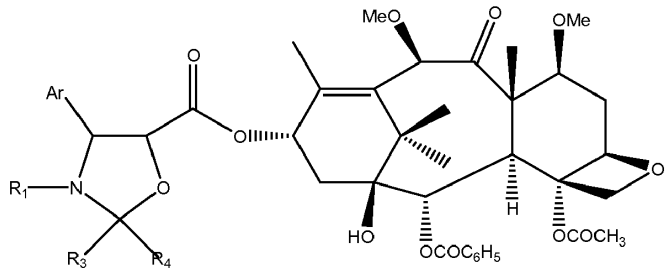
e') esterificar el compuesto de Fórmula (II) en la posición C-13 por medio de un ácido o una sal de Fórmula (VII),



(VII)

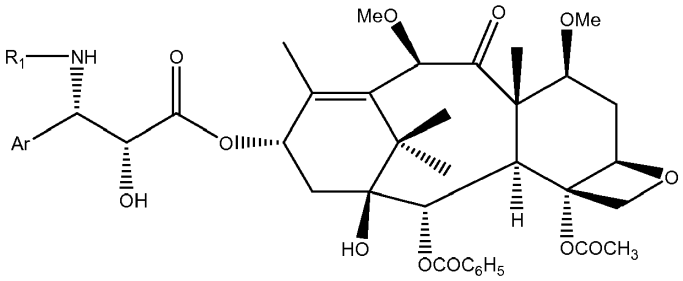
en la que R_1 representa un radical benzoílo o un radical R_2-O-CO- en el que R_2 representa un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo, fenilo, butilo terciario o heterocíclico nitrogenado ramificado o no ramificado, R_3 y R_4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo, alcoxilo o arilo

opcionalmente sustituido y Ar representa un radical arilo, preferiblemente un fenilo, para obtener un producto de fórmula general (VIII)



(VIII)

f) desproteger la cadena lateral de dicho producto de fórmula (VIII) para obtener el compuesto de Fórmula (IX), en la que R_1 y Ar se definen como anteriormente.



(IX)

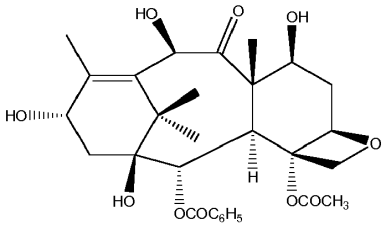
g) convertir el compuesto de Fórmula (IX) en cabazitaxel (I).

Una realización preferida de la invención es cuando el resto arilo Ar es un resto fenilo Ph y R1 es un resto terc-butiloxicarbonilo (tBOC). En esa realización, no hay necesidad de realizar una etapa g), debido a que la Fórmula IX representa en ese caso cabazitaxel.

Si el Ar difiere de Ph y/o R1 difiere de tBOC, entonces se realiza la etapa g) opcional en el procedimiento 1 para convertir el compuesto de Fórmula IX en cabazitaxel.

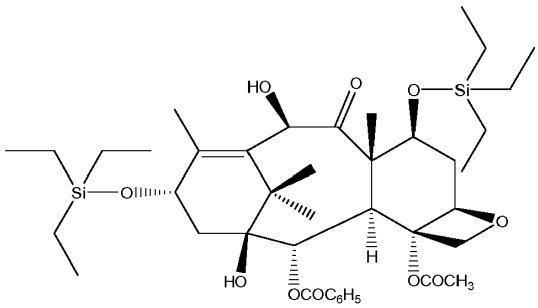
El segundo aspecto de la presente invención proporciona un segundo procedimiento para la preparación de cabazitaxel de Fórmula (I) que comprende:

a) tratar 10-desacetilbacatina de Fórmula (III)



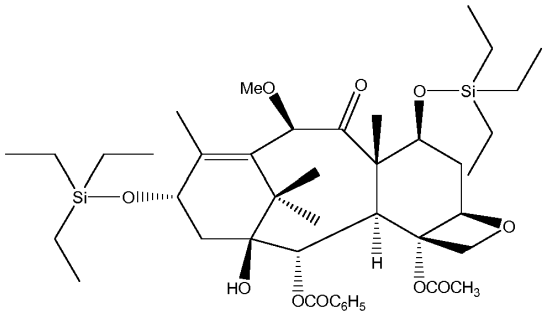
(III)

con un agente sililante en presencia de base y un disolvente orgánico adecuado durante 15-20 horas para obtener un compuesto de la Fórmula (X)



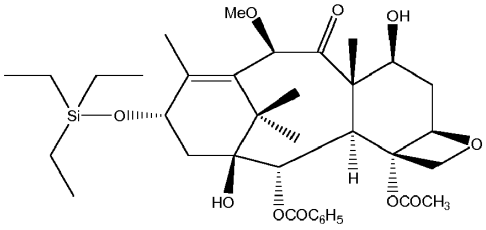
(X)

b) metilar el compuesto de fórmula (X) para obtener un compuesto de fórmula (XI) en presencia de un disolvente orgánico adecuado y una base;



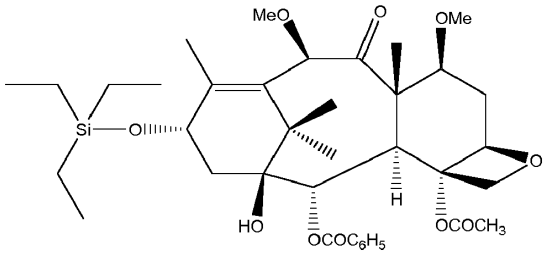
(XI)

c) desproteger el grupo sililo del compuesto de Fórmula XI para obtener el compuesto de Fórmula (XII) en presencia de un disolvente orgánico adecuado y una base;



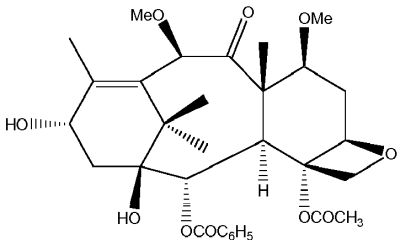
(XII)

d) metilar el compuesto de Fórmula (XII) para dar un compuesto de Fórmula (XIII) en presencia de un disolvente orgánico adecuado y una base;



(XIII)

e) desproteger el grupo sililo de la posición C-13 del compuesto de Fórmula XIII para obtener el compuesto de Fórmula (II) en presencia de un disolvente orgánico adecuado y una base.

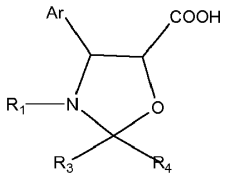


(II)

f) convertir el compuesto de fórmula (II) en cabazitaxel (I).

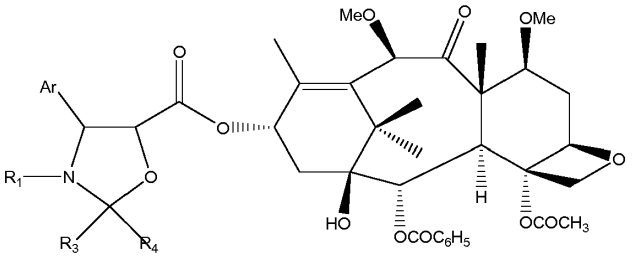
Para hacer esto, se divulgan en la presente las etapas de

f') esterificar el compuesto de Fórmula (II) en la posición C-13 por medio de un ácido o una sal de Fórmula (VII),



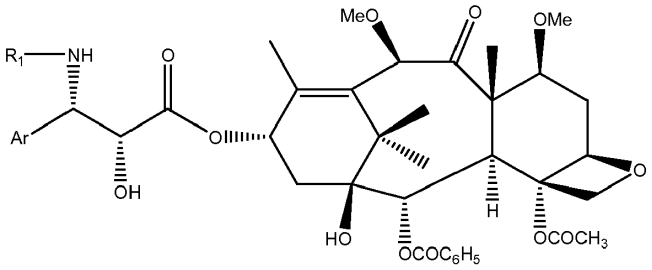
(VII)

en la que R_1 representa un radical benzoílo o un radical R_2-O-CO- en el que R_2 representa un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo, fenilo, butilo terciario o heterocíclico nitrogenado ramificado o no ramificado, R3 y R4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo, alcoxilo o arilo opcionalmente sustituido y Ar representa un radical arilo, preferiblemente un fenilo, para obtener un producto de fórmula general (VIII);



(VIII)

g) desproteger la cadena lateral de dicho producto de fórmula (VIII) para obtener el compuesto de Fórmula (IX), en la que R_1 y Ar son como se definen anteriormente; y



(IX)

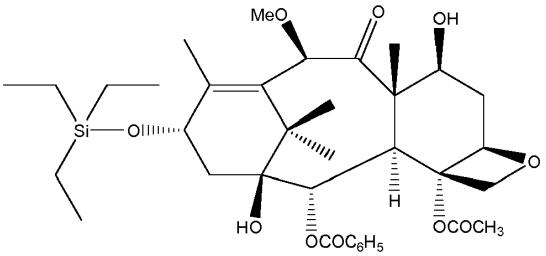
h) convertir el compuesto de Fórmula (IX) en cabazitaxel (I).

Se prefiere que la etapa de desprotección c) se realice selectivamente de modo que la mayoría del producto comprenda un grupo sililo protector en C13-OH pero no en C7-OH.

Una realización preferida es cuando el sustituyente arilo Ar es un sustituyente fenilo Ph y el sustituyente R_1 es un sustituyente *terc*-butoxi-carbonilo (tBOC). Como tal, una realización preferida de la invención es cuando el producto final de la síntesis es cabazitaxel, también conocido como benzoato de (1S,2S,3R,4S,7R,9S,10S,12R,15S)-4-(acetiloxi)-15-{[(2R,3S)-3-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxi-3-fenilpropanoil]oxi}-1-hidroxi-9,12-dimetoxi-10,14,17,17-tetrametil-11-oxo-6-oxatetraciclo[11.3.1.03,10.04,7]heptadec-13-en-2-ilo. En esa realización, no hay necesidad de realizar una etapa g), debido a que la Fórmula IX representa en ese caso cabazitaxel.

Si Ar difiere de Ph y/o R1 difiere de tBOC, entonces se realiza la etapa h) opcional en el procedimiento 2 para convertir el compuesto de Fórmula IX en cabazitaxel.

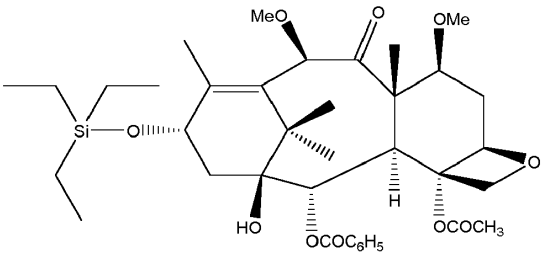
El tercer aspecto de la presente invención se refiere a un nuevo producto intermedio del compuesto de Fórmula (XII)



(XII)

El compuesto de Fórmula (XII) es químicamente 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,7β-dihidroxi-9-oxo-10β-metoxi-13β-trietilsililoxi)-11-taxeno.

El cuarto aspecto de la presente invención se refiere a un nuevo producto intermedio del compuesto de Fórmula (XIII)



(XIII)

El compuesto de Fórmula (XIII) es químicamente 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β-hidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-13β-trietilsililoxi)-11-taxeno.

El quinto aspecto de la presente invención proporciona solvato isopropanólico de cabazitaxel (I).

Breve descripción de los dibujos adjuntos

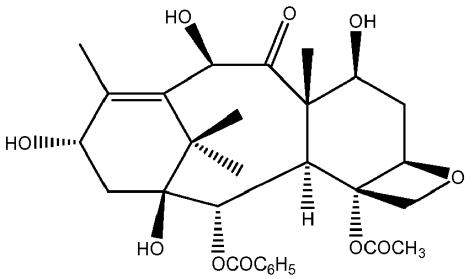
La Fig 1, que representa el patrón de difracción de rayos X (polvo) del solvato isopropanólico de cabazitaxel de la presente invención

la Fig 2, que representa la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del solvato isopropanólico de cabazitaxel de la presente invención

la Fig 3, que representa el TGA del solvato isopropanólico de cabazitaxel de la presente invención

Descripción detallada de la invención

La 10-desacetilbacatina III de Fórmula (III) se puede obtener mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica tales como los descritos en los documentos US 5.393.895, US 5.736.366, US 6.124.482 y US 5.453.521.



(III)

La sililación de la Fórmula III en las etapas a) del primer y el segundo procedimiento se puede llevar a cabo usando un agente sililante.

El agente sililante se puede seleccionar del grupo que comprende haluro de trimetilsililo, haluro de trietilsililo, haluro de terc-butildimetilsililo, haluro de tri-*iso*-propilsililoximetilo y haluro de triisopropilo.

La sililación de la Fórmula III en el primer y el segundo procedimiento se puede llevar a cabo en presencia de una base, que se puede seleccionar del grupo que comprende una base orgánica o inorgánica.

La base orgánica se puede seleccionar del grupo que comprende alquil(C_1-C_4)-amonio; mono-, di- o tri-alquil(C_1-C_4)-amina tal como trietilamina, diisopropropiletilamina; mono-, di- o trihidroxi-alquil(C_1-C_4)-amina; morfolina; tiomorfolina; piperidina; N,N-dimetilanilina, N.N-dimetilaminopiridina (DMAP), hidrazina, imidazol y pirrolidina. La base más preferida es el imidazol.

La base inorgánica se puede seleccionar del grupo que comprende un carbonato metálico tal como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de bario, carbonato cálcico y carbonato magnésico; un bicarbonato metálico tal como bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato de bario, bicarbonato cálcico y bicarbonato magnésico y un hidróxido metálico tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de bario, hidróxido cálcico e hidróxido magnésico.

La sililación de la Fórmula III en el primer y el segundo procedimiento se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente adecuado. Un disolvente adecuado se puede seleccionar del grupo que comprende: alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol; nitrilos, tales como acetonitrilo; hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, dicloruro de etileno; disolventes apróticos dipolares, tales como dimetilsulfóxido y dimetilformamida; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; éteres cíclicos, tales como dioxano y tetrahidrofurano; y mezclas de los mismos. El disolvente más preferido es el cloruro de metileno.

La sililación de la Fórmula III en el primer y el segundo procedimiento se puede llevar a cabo en un intervalo de temperatura de -15 a 60°C y más preferiblemente de 20 a 30°C para dar el producto sililado.

El producto sililado obtenido se puede purificar adicionalmente usando el disolvente orgánico adecuado, tal como metil-terc-butil-éter.

La sililación de la Fórmula III en el primer procedimiento se puede llevar a cabo durante aproximadamente 1-10 horas y más preferiblemente durante 4-5 horas, dando como resultado de ese modo un producto que soporta un solo grupo sililo.

La sililación de la Fórmula III en el segundo aspecto se puede llevar a cabo durante aproximadamente 15-30 horas y más preferiblemente durante 18-20 horas, dando como resultado de ese modo un producto que soporta dos grupos sililo en dos posiciones diferentes.

La metilación de la función hidroxilo en las etapas b) y d) del primer y el segundo procedimiento se puede llevar a cabo en presencia de yoduro de metilo, sulfato de metilo, diazometano, carbonato de dimetilo, nitrato de metilo y similares. La fuente de metilo más preferida es el yoduro de metilo.

La metilación de la función hidroxilo en las etapas b) y d) del primer y el segundo procedimiento se puede llevar a cabo en presencia de un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico, una amida de metal alcalino, tal como amida de litio, o un alquiluro de metal alcalino, tal como butil-litio.

La metilación del grupo hidroxilo en las etapas b) y d) del primer y el segundo procedimiento también se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente adecuado. Un disolvente adecuado se puede seleccionar del grupo que

consiste en agua; alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol; nitrilos, tales como acetonitrilo; hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, cloruro de etileno; éteres, tales como éter dietílico, éter isopropílico, metil-isobutil-éter; disolventes apróticos dipolares, tales como dimetilsulfóxido, dimetilformamida y dimetilacetamida; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; éteres cíclicos, tales como dioxano y tetrahidrofurano; y mezclas de los mismos. El disolvente más preferido es una mezcla de metil-isobutil-éter y tetrahidrofurano.

La metilación del grupo hidroxilo en las etapas b) y d) del primer y el segundo procedimiento se puede llevar a cabo en un intervalo de temperatura de -5 a 50°C y más preferiblemente de -5 a 15°C.

La desprotección del grupo sililo en la etapa c) del primer y el segundo procedimiento se puede llevar a cabo en presencia de un ácido tal como ácido fluorhídrido o ácido trifluoroacético o fluoruros tales como fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF).

La desprotección del grupo sililo en la etapa c) del primer y el segundo procedimiento se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, metanol, etanol y dimetilformamida.

La desprotección del grupo sililo en la etapa c) del primer y el segundo procedimiento se puede llevar a cabo a un intervalo de temperatura de -5-50°C y más preferiblemente de -5 a 10°C.

La desprotección en la etapa c) del segundo procedimiento se realiza de modo que se retire una de las dos unidades protectoras, la ligada al C7-OH, y la otra permanezca y proteja continuamente el C13-OH. Esto se alcanza al agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 2-8 horas. Lo más preferiblemente, durante aproximadamente 4-5 horas.

La esterificación del compuesto de Fórmula (II) en la posición C-13 se puede llevar a cabo al usar un método tal como los descritos en la técnica, por ejemplo en los documentos US 5.637.723 y US 5.847.170.

La esterificación del compuesto de Fórmula (II) en la posición C-13 por medio de un ácido de fórmula general (VII) se puede llevar a cabo en presencia de un reactivo de agente de condensación/acoplamiento. Un reactivo de condensación se puede seleccionar del grupo que consiste en una carbodiimida tal como diciclocarbodiimida, diisopropilcarbodiimida o etil-N-N'-dimetilaminopropilcarbodiimida y carbonatos reactivos tales como carbonato de di-2-piridilo y los más preferidos son la carbodiimida.

La esterificación del compuesto de Fórmula (II) en la posición C-13 se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador. Un catalizador se puede seleccionar de aminopiridinas tales como 4-dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina.

La esterificación del compuesto de Fórmula (II) en la posición C-13 se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente adecuado. Un disolvente adecuado se puede seleccionar del grupo que consiste en agua; alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol; nitrilos, tales como acetonitrilo; hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, dicloruro de etileno; éteres, tales como éter dietílico, éter isopropílico, metil-isobutil-éter; disolventes apróticos dipolares, tales como dimetilsulfóxido y dimetilformamida; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; éteres cíclicos, tales como dioxano y tetrahidrofurano; y mezclas de los mismos. El disolvente más preferido es el acetato de etilo.

La esterificación del compuesto de Fórmula (II) en la posición C-13 por medio de un ácido o una sal de fórmula (VII) se puede llevar a cabo en un intervalo de temperatura de 10-50°C para obtener el compuesto de Fórmula (VIII).

La desprotección de la cadena lateral de la Fórmula (VIII) se puede llevar a cabo en presencia de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido nítrico o un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico.

La desprotección de la cadena lateral de la Fórmula (VIII) se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente adecuado. Un disolvente adecuado se puede seleccionar del grupo que consiste en agua; alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol; nitrilos, tales como acetonitrilo; hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, dicloruro de etileno; éteres, tales como éter dietílico, éter isopropílico, metil-isobutil-éter; disolventes apróticos dipolares, tales como dimetilsulfóxido y dimetilformamida; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; éteres cíclicos, tales como dioxano y tetrahidrofurano; y mezclas de los mismos. El disolvente más preferido es una mezcla de agua y acetato de etilo.

La desprotección de la cadena lateral de la Fórmula (VIII) se puede llevar a cabo en un intervalo de temperatura de -10 a 60°C, y preferiblemente de 0-5°C, para obtener el compuesto de Fórmula (IX).

El compuesto de Fórmula IX, en la que R_1 es terc-butoxicarbonilo y en la que el arilo es fenilo, es cabazitaxel de Fórmula (I).

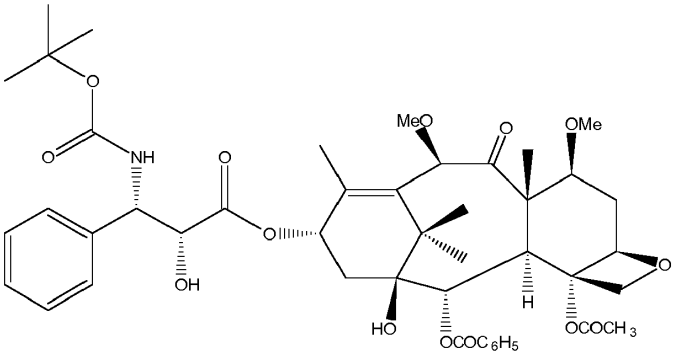
El cabazitaxel obtenido mediante la presente invención puede estar en la forma de solvato isopropanólico de cabazitaxel.

Los datos de XRPD presentados aquí se obtuvieron usando radiación Kα de Cu, que tiene la longitud de onda 1,541 Å y se obtuvieron usando un difractómetro de rayos X del polvo usando un Bruker AXS D8 advance.

El solvato isopropanólico de cabazitaxel se puede caracterizar por su XRPD que tiene picos en ángulos de difracción 2-θ de aproximadamente 7,3678, 7,8537, 8,9596, 10,2918, 12,5727, 12,8651, 13,3343, 13,5721, 14,4207, 14,7600, 15,1798, 15,3152, 15,6282, 15,7413, 16,5402, 16,9857, 17,6849, 17,9590, 18,3018, 18,6973, 18,7727, 19,4610, 20,4624, 20,6809, 21,1058, 21,1565, 21,4007, 21,7609, 21,9196, 22,2176, 23,1030, 23,5156, 23,7025, 24,2617, 24,7859, 25,1584, 25,8322, 26,3237, 27,0935, 27,4874, 27,7876, 28,3142, 28,9803, 30,1735, 30,6174, 31,2054, 31,5714, 32,2104, 32,3404, 32,9802±0,2.

El solvato isopropanólico de cabazitaxel se puede caracterizar por su curva de DSC que tiene un pico endotérmico en aproximadamente 156,98°C.

El solvato isopropanólico de cabazitaxel se puede caracterizar además por su curva de TGA correspondiente a una pérdida de peso de aproximadamente 0,3494% p/p.



(I)

El compuesto de fórmula (XII) se puede caracterizar por sus bandas de NMR en aproximadamente δ 0,65 (m, 9H), 0,96 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,99 (t, J=8,4 Hz, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,70 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,03 (bs, 2H), 4,11 (m, 1H), 4,52 (s, 1H, OH), 4,86 (s, 1H), 4,91 (m, 2H), 5,02 (d, J=7,2 Hz, 1H, OH), 5,40 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,55 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,66 (t, J=7,2 Hz, 1H), 8,0 (d, J=7,2 Hz, 2H) y se caracterizan además por un espectro de masas en 673 $(M+H)^+$.

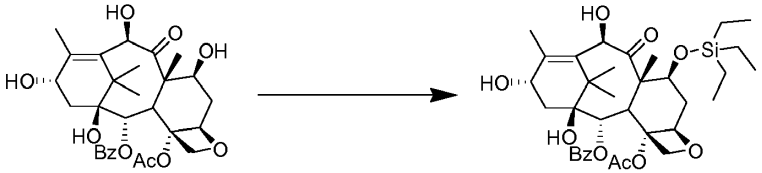
El compuesto de fórmula (XIII) se puede caracterizar por sus bandas de NMR en aproximadamente δ 0,65 (m, 6H), 0,95 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,99 (t, J=8,0 Hz, 9H), 1,48 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,10-2,22 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,70 (d, J=6,8 Hz, 1H), 3,80 (dd, J=10,4 Hz & 6,4 Hz, 1H), 4,03 & 4,06 (2×d, J=7,6 Hz, 2H), 4,56 (s, 1H, OH), 4,72 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,97 (d, J=5,6 Hz, 1H), 5,38 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,55 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,66 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J=7,2 Hz, 2H) y se caracterizan además por un espectro de masas en: 687 $(M+H)^+$.

Parámetros experimentales detallados adecuados para este nuevo procedimiento de elaboración de cabazitaxel se proporcionan mediante los siguientes ejemplos, que están destinados a ser ilustrativos y no limitativos de todas las posibles realizaciones de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Síntesis de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,10β,13α-trihidroxi-9-oxo-7β-trietilsililoxi-11-taxeno



Se cargan 100 g de 10-DAB a 20-25°C y se enfrían hasta 0-5°C. Se cargan 37,52 g de imidazol a 0-5°C y se agitan. Después de agitar durante 10-15 min, se añade la solución de 55,30 g de cloruro de trietilsililo en 100 ml de cloruro de metileno a 0-5°C y se agita durante 30-40 min. La mezcla de reacción se lleva hasta temperatura ambiente y se agita durante 4-5 horas. La reacción se diluye con 500 ml de agua desmineralizada y se agita durante 10-20 min. La fase orgánica se separa y se lava dos veces con 250 ml de agua desmineralizada. La fase orgánica se lava de nuevo con 200 ml de solución de NaCl al 10% y la fase orgánica se separa de nuevo y se concentra a menos de 40°C hasta que la capa orgánica se reduce a la mitad. Se carga *n*-hexano al residuo y se agita durante 30-40 min a 20-25°C. La suspensión se filtra y se lava dos veces con 200 ml de n-hexano. El producto se seca a 50-55°C durante 6-8 h para obtener 113 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,10β,13α-trihidroxi-9-oxo-7β-trietilsililoxi)-11-taxeno.

Rendimiento: 93,4 %

Ejemplo 2

Síntesis de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,10β,13α-trihidroxi-9-oxo-7β-trietilsililoxi-11-taxeno

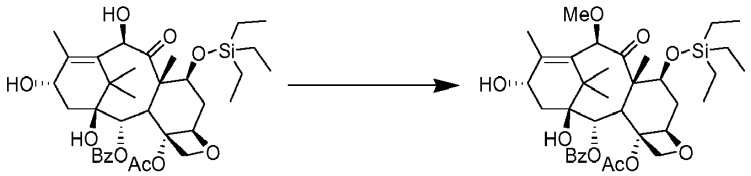
Se cargan 7,7 litros de diclorometano y 936,9 g de imidazol. La mezcla de reacción se calienta hasta 20-25°C y se agita durante 15-30 min. Se cargaron a la mezcla de reacción 50 g de 10-DAB y 2,5 litros de 10-DAB y se agitaron durante 1 h a 20-30°C. En un recipiente separado, se añadieron 2,5 l de diclorometano y 207,4 g cloruro de trietilsililo. Esta mezcla se añade lentamente a la mezcla de reacción en 1-2 horas a 20-30°C. La mezcla de reacción se agita durante 4-5 horas más. Se añaden 2,5 l de agua purificada y se agita durante 5-10 min. La capa orgánica se separa y se trata con HCl acuoso (250 ml de HCl se disuelven en 2,5 l de agua). Después de agitar durante 5-10 min, la capa orgánica se separa. Se añaden a la capa orgánica 2,5 l de agua y se agitan de nuevo durante 5-10 min. La capa orgánica se separa y se filtra a través de un filtro micrométrico. La capa se concentra bajo presión reducida por debajo de 40°C para obtener el producto sólido. Se cargan a este sólido 2,0 l de metil-terc-butil éter y se agitan durante 5-10 min. La solución se enfría hasta de 0 a 5°C y se agita a la misma temperatura durante 1 h. El sólido se filtra y se lava con metil-terc-butil-éter (250x2). La torta húmeda se seca por succión durante 1 h y el material sólido obtenido se seca a 40-50°C bajo vacío durante 4-6 h para obtener 556 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,10β,13α-trihidroxi-9-oxo-7β-trietilsililoxi)-11-taxeno.

Rendimiento: 91,7 %

Pureza cromatográfica: 91,7 %

Ejemplo-3

Síntesis de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-10β-metoxi-9-oxo-7β-trietilsililoxi-11-taxeno



Se añadieron 25 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,10β,13α-trihidroxi-9-oxo-7β-trietilsililoxi-11-taxeno, 125 ml de metil-terc-butil-éter y 50 ml de THF y se agitaron a 20-25°C durante 10 min. La mezcla de reacción se

lleva hasta una temperatura de -5°C a 0°C y se añaden a la mezcla de reacción 7,59 g de hidruro sódico y se agitan a de -5 a 0°C durante 18-20 h. La mezcla de reacción se diluye al añadir 150 ml de diclorometano y se agita durante 10-20 min. Se añade gota a gota a la mezcla de reacción a 0-5ºC una solución de 13,68 ml de ácido acético en 10 ml de diclorometano y se agita durante 20-30 min seguido por la adición de agua desmineralizada y se agita durante 10-15 min a 10-20°C. La fase orgánica se separa y se lava con 100 ml de agua desmineralizada dos veces y con 50 ml de solución de NaCl al 10% y se concentra por debajo de 40°C para obtener 24,2 g de sólido.

^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$, ppm) δ: 8,10 (d, J=8,0Hz, 2H), 7,59 (t, J=7,2Hz, 1H), 7,45 (t, J=7,6Hz, 2H), 5,60 (d, J=7,2Hz, 1H), 4,90-4,97 (m, 3H), 4,43 (dd, J=7,2 & 10,8Hz, 1H), 4,30 (d, J=8,4Hz, 1H), 4,15 (d, J=8,4Hz, 1H), 3,88 (d, J=6,8Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,27-2,28 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,03 (d, J=5,6Hz, 1H), 1,86-1,92 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,58 (s ancho, 1H, OH), 1,17 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (t, J=8,0Hz, 9H), 0,57 (m, 6H)
MS (ES^+) m/z: 673 $(M+H)^+$

Rendimiento: 95 %

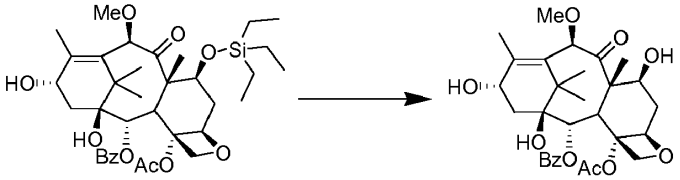
Ejemplo 4

Síntesis de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-10β-metoxi-9-oxo-7β-trietilsililoxi-11-taxeno

Se agitan a de -5 a -15ºC 556 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,10β,13α-trihidroxi-9-oxo-7β-trietilsililoxi-11-taxeno, 1,39 l de dimetilacetamida. Se añaden a la mezcla de reacción a la misma temperatura 359,4 g de yoduro de metilo y 7,59 g de hidruro sódico y se agitan durante una hora. Se cargan de nuevo a la mezcla de reacción 10,15 g de hidruro sódico y la mezcla de reacción se agita durante 4-5 h a de -5 a -15°C. Se añaden lentamente 67,6 ml de ácido acético para llevar el pH ≤7. Se añaden lentamente a la mezcla de reacción 2,78 l de agua purificada. La mezcla de reacción se agita durante 1-2 horas a 20-30°C. La masa precipitada se filtra y la torta húmeda se lava con agua (2,78x3). La torta húmeda se seca durante 2 horas. El material sólido se seca a 50-60°C bajo vacío durante 4-6 horas para obtener 560 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-10β-metoxi-9-oxo-7β-trietilsililoxi-11-taxeno.

Ejemplo 5

Síntesis de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-10β-metoxi-9-oxo-1β,13α,7β-trihidroxi-11-taxeno



Se añaden 125 ml de THF a los 25 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-10β-metoxi-9-oxo-7β-trietilsililoxi-11-taxeno. Después de agitar a 20-25°C durante 5-10 min, la mezcla de reacción se enfría hasta 0-5°C. Se añaden a la mezcla de reacción 55,8 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) y, después de la agitación durante 4-5 horas, se añade a 20-25ºC una solución de 3,35 ml de ácido acético en 250 ml de agua desmineralizada y la mezcla de reacción se agita durante 10-20 min. La mezcla de reacción se diluye con 250 ml de acetato de etilo y la fase acuosa se separa y se extrae con 250 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se mezclaron, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. La capa orgánica se concentra a menos de 45°C. Se añade n-hexano a la suspensión y se agita durante 1-1,5 h a temperatura ambiente. El sólido se filtra y se lava dos veces con n-hexano. El producto se seca bajo vacío a 50-55°C durante 20-24 h para obtener 17 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-10β-metoxi-9-oxo-1β,13α,7β-trihidroxi-11-taxeno.

Rendimiento: 81,9 %

Ejemplo 6

Síntesis de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-10β-metoxi-9-oxo-1β,13α,7β-trihidroxi-11-taxeno

Se añaden 3,892 litros de THF a los 25 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-10β-metoxi-9-oxo-7β-trietilsililoxi-11-taxeno. Después de agitar a 20-25°C durante 5-10 min, la mezcla de reacción se enfría hasta 0-5°C. Se añaden a la mezcla de reacción 1,69 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) y, después de la agitación

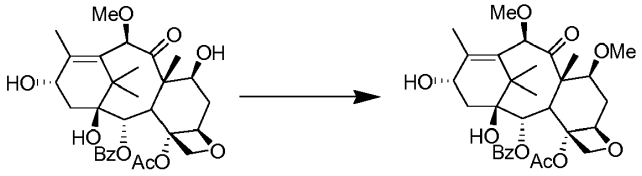
durante 4-5 horas a 0-5°C, se añade una solución de 106,2 ml de ácido acético 19,46 l de agua. El contenido se enfrió a 0-5°C y se agitó durante 1-2 h. El sólido obtenido se filtra y se lava con agua purificada. El material se seca por succión durante 2-3 h a temperatura ambiente y a continuación se seca a 50-60°C bajo vacío durante 4-6 horas. El material sólido se trata con 3,63 l de acetato de etilo. El contenido se calentó 40-50°C y se concentró bajo vacío a 50°C para obtener el producto sólido. Se cargan al sólido 730 ml de metil-terc-butil-éter y se agitan a 20-30°C. El sólido se filtra y se lava con 370 ml de metil-terc-butil-éter. El material se seca en primer lugar a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se seca bajo vacío a 40-50°C durante 4-6 horas.

Rendimiento = 72,9 %,

Pureza cromatográfica: 97,95 %.

Ejemplo 7

Síntesis de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxeno



La solución de 10 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-10β-metoxi-9-oxo-1β,13α,7β-trihidroxi-11-taxeno en 60 ml de dimetilacetamida se agita hasta la solución transparente y se enfría hasta de -10 a -15°C. Se añaden a la mezcla de reacción 1,49 g de hidruro sódico seguido por la adición gota a gota de 7,31 g de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agita durante de 3,5 a 4 h a de -10 a -15°C. La mezcla de reacción se vierte en 60 ml de solución acuosa de NH_4Cl al 20% a 20-22°C y se agita durante 15-10 min a de -10 a -15°C. Se añaden a la mezcla de reacción 350 ml de agua. El sólido obtenido se filtra y se lava con 20 ml y se seca durante 20 min. El material en bruto se purifica al usar 50 ml de acetato de etilo y 15 ml de hexano para obtener 5,35 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxeno.

Rendimiento: 52 %

Ejemplo 8

Síntesis de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxeno

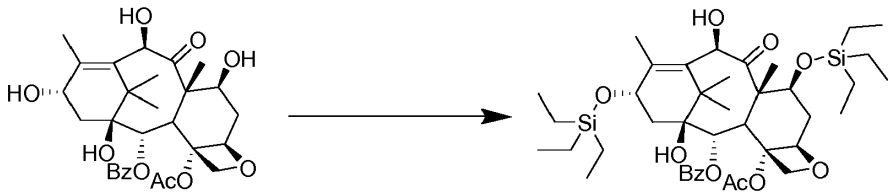
La solución de 325 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-10β-metoxi-9-oxo-1β,13α,7β-trihidroxi-11-taxeno en 1,95 litros se enfría a de -10 a -15°C. Se cargaron a la mezcla de reacción 734,5 g de yoduro de metilo y 23,3 g de hidruro sódico. La mezcla de reacción se agita durante una hora a de -5 a -15°C. Se cargan a la mezcla de reacción 17,17 g de hidruro sódico y la mezcla de reacción se agita durante 4-5 h a la misma temperatura. Se añaden lentamente a esta solución 104,8 ml de ácido acético y se agitan durante 30 min. Se añaden a esta mezcla de reacción 3,25 litros de agua purificada y la mezcla de reacción se agita durante 4 h a 20-30°C. La masa de reacción se filtra y la torta filtrante se lava con agua purificada (1,625x2) y metanol (325x2). La torta filtrante se trata con 4,06 litros de metanol (325x2) y el material sólido se filtra y se lava de nuevo con metanol. El material sólido obtenido se seca bajo vacío a 40-50°C durante 4-6 horas para obtener 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxeno.

Rendimiento = 58,8 %

Pureza cromatográfica: 97,13 %

Ejemplo 9

Síntesis de 4α-acetoxi-2a-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,10β-dihidroxi-9-oxo-7β,13β-di(trietilsililoxi)-11-taxeno

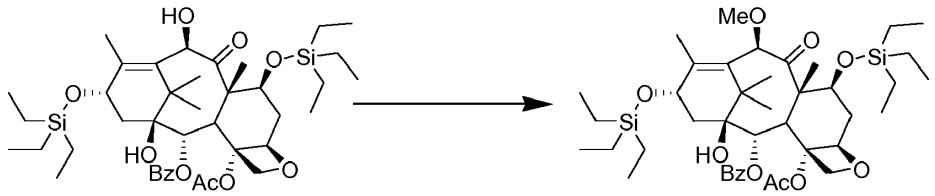


Se cargan 30 g de 10-DAB a 20-25°C y se enfrían hasta 0-5°C bajo una atmósfera de argón. Se cargan a 0-5ºC 18,7 g de imidazol y 6,7 g de DMAP y se agitan. Se añade a 0-5ºC una solución de 41,5 g de cloruro de trietilsililo en 50 ml de DCM. La mezcla de reacción se lleva hasta una temperatura ambiente y se agita durante 18-20 horas. La reacción se diluye con 150 ml de agua desmineralizada. La fase orgánica se separa y se lava dos veces con 100 ml de agua desmineralizada. La fase orgánica se separa y a continuación se concentra hasta sequedad. El producto se purifica mediante cromatografía en columna usando una solución al 5-15% de acetato de etilo y n-hexano. Las fracciones que contenían solamente el producto deseado se concentraron hasta sequedad a menos de 40°C para obtener 25,5 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,10β-dihidroxi-9-oxo-7β,13β-di(trietilsililoxi)-11-taxeno.

Rendimiento: 59,8 %

Ejemplo-10

Síntesis de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β-hidroxi-9-oxo-10β-metoxi-7β,13β-di(trietilsililoxi)-11-taxeno

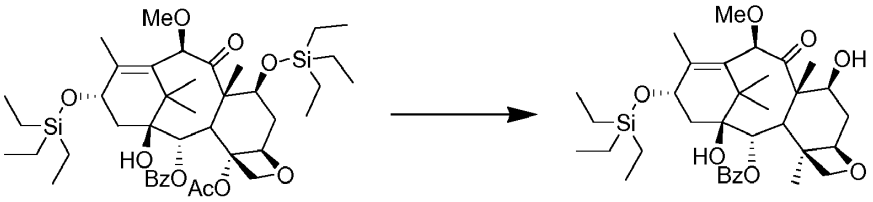


Se añaden 96 ml de yoduro de metilo a 24 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,10β-dihidroxi-9-oxo-7β,13β-di(trietilsililoxi)-11-taxeno a 20-25°C y se agitan a 0-5°C. Se añaden 24 ml de THF y se agitan a 0-5°C. Se añaden a la mezcla de reacción 2,98 g de hidruro sódico y se agitan a de -5 a 0°C. La mezcla de reacción se diluye al añadir una solución de 7,45 g de ácido acético en 100 ml de diclorometano y se agita durante 10-20 min a 0-5°C, seguido por la adición de 50 ml de agua desmineralizada. La fase orgánica se separa y se lava con 40 ml de agua desmineralizada. La capa orgánica se separa y se concentra hasta que aparece un sólido. El material sólido se cristaliza al usar 50 ml de acetato de etilo y 300 ml de n-hexano. La suspensión se filtra y se seca bajo vacío a 30-40°C para obtener 19 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β-hidroxi-9-oxo-10β-metoxi-7β,13β-di(trietilsililoxi)-11-taxeno.

Rendimiento: 77,7 %

Ejemplo 11

Síntesis de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,7β-dihidroxi-9-oxo-10β-metoxi-13β-trietilsililoxi)-11-taxeno



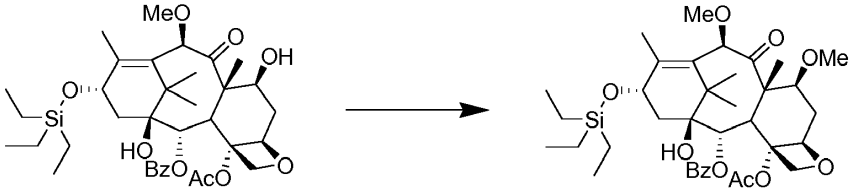
Se añaden 36 ml de THF a los 12 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β-hidroxi-9-oxo-10β-metoxi-7β,13β-di(trietilsililoxi)-11-taxeno. Después de la agitación a 0-5°C bajo nitrógeno, se añaden a la mezcla de reacción 18,3 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) y se agitan durante 4-5 horas a 0-5°C. La mezcla de reacción se diluye al añadir 10 ml de diclorometano y 30 ml de agua desmineralizada. La capa orgánica se separa y se lava con 20 ml de agua desmineralizada. La capa orgánica se concentra para obtener un residuo sólido. El residuo sólido se purifica mediante cromatografía en columna usando una solución al 20-40% de acetato de etilo y hexano. Las fracciones que contenían solamente el producto deseado se concentraron hasta sequedad a menos de 40°C para obtener 8,3 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,7β-dihidroxi-9-oxo-10β-metoxi-13β-trietilsililoxi)-11-taxeno.

Rendimiento: 86,5%

Datos espectrales: ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm) δ: 0,65 (m, 9H), 0,96 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,99 (t, J=8,4 Hz, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,70 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,03 (bs, 2H), 4,11 (m, 1H), 4,52 (s, 1H, OH), 4,86 (s, 1H), 4,91 (m, 2H), 5,02 (d, J=7,2 Hz, 1H, OH), 5,40 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,55 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,66 (t, J=7,2 Hz, 1H), 8,0 (d, J=7,2 Hz, 2H). MS (ES^+) m/z: 673 $(M+H)^+$

Ejemplo 12

Síntesis de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β-hidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-13β-trietilsililoxi)-11-taxeno



Se añaden 55 ml de yoduro de metilo a 5,5 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,7β-dihidroxi-9-oxo-10β-metoxi-13β-trietilsililoxi)-11-taxeno a 20-25°C. Se añaden 5,5 ml de THF y se agitan a 0-5°C. Se añaden a la mezcla de reacción 0,65 g de hidruro sódico y se agitan a de -5 a 0°C. La mezcla de reacción se diluye al añadir una solución de 0,93 g de ácido acético en 6 ml de diclorometano y se agita durante 10-20 min a 0-5°C, seguido por la adición de 38,5 ml de agua desmineralizada. La fase orgánica se separa y se lava con 30 ml de agua desmineralizada. La capa orgánica se separa y se concentra hasta que aparece un sólido. El material sólido se purifica mediante cromatografía en columna al usar una solución al 5-25% de acetato de etilo y hexano para obtener 4,5 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β-hidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-13β-trietilsililoxi)-11-taxeno.

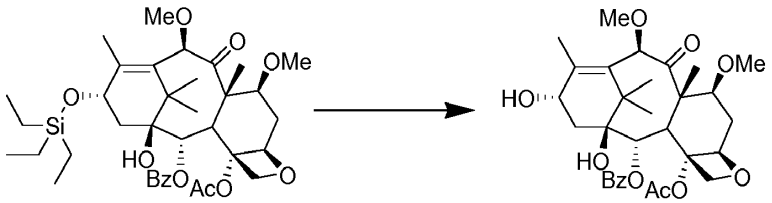
Rendimiento: 76,6 %

Datos espectrales:

^{1}H NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm) δ: 0,65 (m, 6H), 0,95 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,99 (t, J=8,0 Hz, 9H), 1,48 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,10-2,22 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,70 (d, J=6,8 Hz, 1H), 3,80 (dd, J=10,4 Hz & 6,4 Hz, 1H), 4,03 & 4,06 (2×d, J=7,6 Hz, 2H), 4,56 (s, 1H, OH), 4,72 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,97 (d, J=5,6 Hz, 1H), 5,38 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,55 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,66 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J=7,2 Hz, 2H). MS (ES^+) m/z: 687 $(M+H)^+$

Ejemplo 13

Síntesis de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxeno

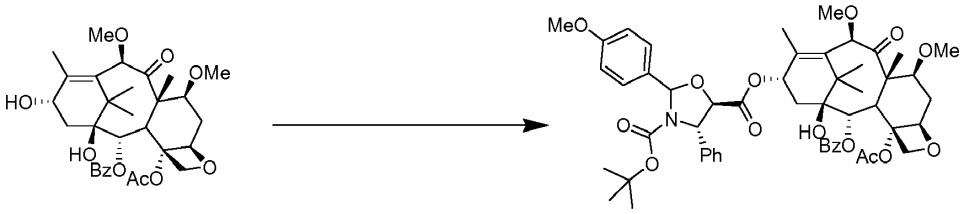


Se añaden 19,8 ml de THF a los 4,3 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β-hidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-13β-trietilsililoxi)-11-taxeno. Después de agitar a 0-5°C bajo nitrógeno, se añaden a la mezcla de reacción 9,4 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) y se agitan durante 4-5 horas a 0-5°C. La mezcla de reacción se concentra bajo vacío a menos de 25°C hasta casi la mitad del volumen. La mezcla de reacción se diluye al añadir una solución de 0,1 ml de ácido acético en 50 ml de agua. La suspensión se filtra y el material sólido se lava con 30 ml de agua desmineralizada. El filtrado se extrae al usar 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se concentra hasta sequedad y se somete a reflujo con 100 ml de acetato de etilo. La suspensión se filtra y el material sólido se seca bajo vacío a 40-45°C para obtener 1,05 g de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxeno.

Rendimiento: 29,3 %

Ejemplo 14

Síntesis de (2R,4S,5S)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxifenil)-4-fenil-1,3-oxazolidine-5-carboxilato de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13α-ilo



Se añadieron sucesivamente a 20-25ºC 0,78 g de diciclohexilcarbodiimida y 0,085 g de 4-(N,N-dimetilamino)piridina a una suspensión que contenía 1,35 g de 4α-acetoxi-2a-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxeno, 1,41 de ácido (2R,4S,5S)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxifenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxílico en 12 ml de acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita durante 48 h a 20-25°C. La mezcla de reacción se diluye con 50 ml de agua desmineralizada y acetato de etilo. La fase orgánica se separa y se lava con 20 ml de solución de $NaHCO_3$ al 5% seguido por la filtración. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida a 40°C. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía sobre 100 g de gel de sílice usando una solución al 10% de acetato de etilo y n-hexano. Las fracciones que contienen solamente el producto deseado se concentraron hasta sequedad a menos de 40°C para obtener 1,2 g de (2R,4S,5S)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxifenil)-4-fenil-1,3-oxazolidine-5-carboxilato de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13α-ilo.

Rendimiento: 75 %

Ejemplo 15

Síntesis de (2R,4S,5S)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxifenil)-4-fenil-1,3-oxazolidine-5-carboxilato de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13α-ilo

Se disuelven 190 g de 4α-acetoxi-2a-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxeno en 3,8 l de tetrahidrofurano y se agitan durante 30 min a 20-30°C. Se cargan a la mezcla de reacción 20,24 g de 4-(N,N-dimetilamino)piridina (DMAP) y 198,8 g de ácido (2R,4S,5S)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxifenil)-4-fenil-1,3-oxazolidino-5-carboxílico y se agitan a 20-30°C durante 30 min. Se añaden a esta mezcla de reacción 83,7 g de diisopropilcarbodiimida y la mezcla de reacción se agita durante 4-5 horas. El sólido se filtra y se lava con

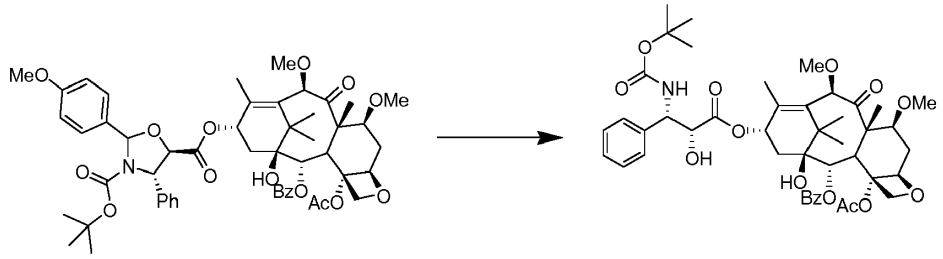
tetrahidrofurano (425x2). El filtrado se carga en 5,13 l de agua y la masa de reacción se agita durante 3-4 horas a 20-30°C. El sólido se filtra y se lava con agua (425x2). El sólido se lava de nuevo con 570 ml de metanol y se seca por succión durante 2 h. El sólido se trata de nuevo con 1,33 litros de metanol al calentar hasta reflujo durante 2 horas. La solución se enfría hasta temperatura ambiente y el sólido se filtra. El sólido se lava con 570 ml de metanol y se seca por succión durante 1 hora. El material se seca bajo vacío durante 4-6 h a 40-50°C para obtener 260 g de (2R,4S,5S)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxifenil)-4-fenil-1,3-oxazolidine-5-carboxilato de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13α-ilo.

Rendimiento: 82,5 %

Pureza cromatográfica: 98,84 %

Ejemplo 16

Síntesis de cabazitaxel



Una solución de 1,6 g de (2R,4S,5S)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxifenil)-4-fenil-1,3-oxazolidine-5-carboxilato de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13α-ilo en 15 ml de acetato de etilo y 12 ml de solución de acetato de etilo 0,25 N y HCl se agita a 0°C durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluye con 20 ml de acetato de etilo y se lava con 15 ml de solución de $NaHCO_3$. La fase orgánica se concentra hasta sequedad bajo vacío a menos de 40°C. El producto se purifica mediante cromatografía en columna sobre 100 g de gel de sílice usando una solución al 10% de 500 ml de acetato de etilo y n-hexano. Las fracciones que contenían solamente el producto deseado se concentraron hasta sequedad a menos de 40°C para obtener 1,0 g de (2R,4S,5S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13α-ilo.

Rendimiento: 71 %

Datos espectrales:

^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$, ppm) δ: 1,20 (s, 3H, CH_3), 1,21(s, 3H, CH_3), 1,35 (s, 9H, t-Bu), 1,69(s, 1H, OH en la posición 1), 1,68 (s, 3H, CH_3), 1,76-1,79 (m, 1H, $CH_{6a}H_{6b}$), 1,87 (s, 3H, CH_3), 2,24-2,29(m, 2H, CH_2 16), 2,35 (s, 3H, $COCH_3$), 2,67-2,70 (m, 1H, $CH_{6a}H_{6b}$), 3,30(s, 3H, OCH_3), 3,45 (s, 3H, OCH_3), 3,45 (s ancho, 1H, OH en la posición 2'), 3,80 (d, J=6,8Hz,1H, H 3), 3,85 (dd, J=10 .0 & 6,0 Hz, 1H, H7), 4,17 & 4,29 (2d, J=8,4 Hz, 1H cada uno, $CH_{20a}H_{20b}$ & $CH_{20a}H_{20b}$), 4,62(s ancho, 1H, H-2'), 4,79 (s, 1H, H-10), 4,96 (d, J=8,8 Hz, 1H, H-5), 5,26 (d, J=7,6Hz, 1H, H-3'), 5,43 (d, J= 9,2 Hz, 1H, CONH), 5,62 (d, 6,8Hz, 1H, H-2), 6,20 (t, 1H, H-13),7,32-7,34 (m, 1H, protón aromático), 7,38-7,42 (m, 4H, protones aromáticos), 7,48(t, 2H, OCOC6H5 H en la posición meta), 7,60 (t, 1H, $OCOC_6H_5$, H en la posición para) y 8,09 (d, J=7,2Hz, 2H, $OCOC_6H_5$, H en la posición orto)

MS (ES^+) m/z: 836 $(M+H)^+$ & 853 $(M+NH4)^+$

Ejemplo 17

Síntesis de solvato isopropanólico de cabazitaxel

Se disuelven 220 g de (2R,4S,5S)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxifenil)-4-fenil-1,3-oxazolidine-5-carboxilato de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13α-ilo en 3,3 l de metanol y 2,4 g de HCl. La solución se agita durante 6-7 h a 20-30°C. Después de la agitación, se añaden lentamente a la solución anterior 1,76 l de agua purificada y la masa de reacción se agita durante 1 h a 20-30°C. De nuevo, se añaden lentamente a la mezcla de reacción 2,64 l de agua purificada y se agitan durante 1 h a 20-30°C. El sólido se filtra y se lava con agua altamente purificada (HPW) (1,1 l x3). La torta húmeda se seca por succión y se trata con 1,2 l de isopropanol. La masa de reacción se agita durante 1 h a 20-30°C y se enfría hasta 0-10°C. El sólido se filtra y se lava con isopropanol preenfriado (35 ml x2). El material se seca por succión durante 1 h. El material sólido se

disuelve en 308 ml de diclorometano y se agita durante 30 min a 20-30°C. Se añaden lentamente a la mezcla de reacción 460 ml de isopropanol y la masa de reacción se agita durante 30 min a 20-30°C. De nuevo, se añaden lentamente 1,85 l de IPA y se agitan durante 2 horas a 20-30°C. La masa de reacción se enfría hasta de 0 a 10°C y se agita durante 1 h a de 0 a 10°C. El sólido se filtra y se lava con isopropanol preenfriado (154x2) y se seca por succión durante 2 h. El material se seca bajo vacío durante 6-8 h a 70-80°C para obtener 152 g de solvato IPA de (2R,4S,5S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β,13α-dihidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13α-ilo.

Rendimiento: 69 %

Pureza cromatográfica: 99,79 %

DSC: 156,98°C

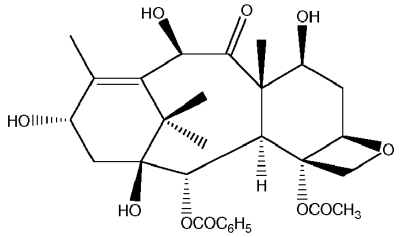
TGA: 0,3494% p/p

Ángulos de PXRD 2θ (radiación Kα de Cu, λ =1,541 Å): : 7,3678, 7,8537, 8,9596, 10,2918, 12,5727, 12,8651, 13,3343, 13,5721, 14,4207, 14,7600, 15,1798, 15,3152, 15,6282, 15,7413, 16,5402, 16,9857, 17,6849, 17,9590, 18,3018, 18,6973, 18,7727, 19,4610, 20,4624, 20,6809, 21,1058, 21,1565, 21,4007, 21,7609, 21,9196, 22,2176, 23,1030, 23,5156, 23,7025, 24,2617, 24,7859, 25,1584, 25,8322, 26,3237, 27,0935, 27,4874, 27,7876, 28,3142, 28,9803, 30,1735, 30,6174, 31,2054, 31,5714, 32,2104, 32,3404, 32,9802±0,2

REIVINDICACIONES

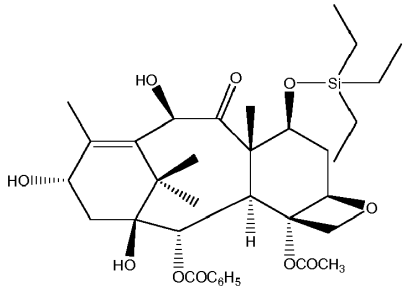
1. Un procedimiento para la preparación de cabazitaxel (I),que comprende las etapas de:

a) tratar 10-desacetilbacatina de fórmula (III)



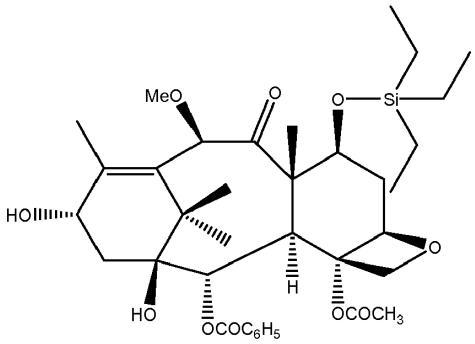
(III)

con un agente sililante en presencia de una base y un disolvente orgánico adecuado durante de 1 a 10 horas para obtener un compuesto de la fórmula (IV);



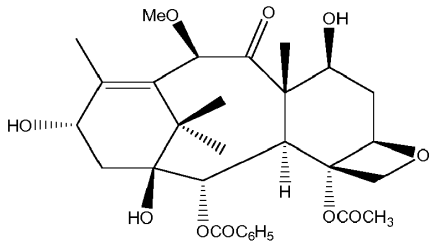
(IV)

b) metilar el compuesto de fórmula (IV) en presencia de una base y un agente metilante para obtener el compuesto de fórmula (V); y



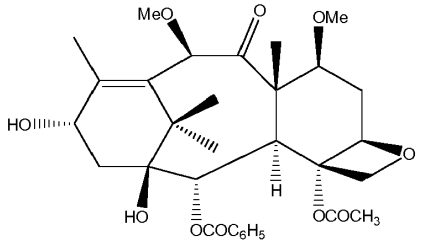
(V)

c) desproteger el grupo sililo del compuesto de fórmula (V) en presencia de un disolvente orgánico adecuado y una base para obtener el compuesto de fórmula (VI);



(VI)

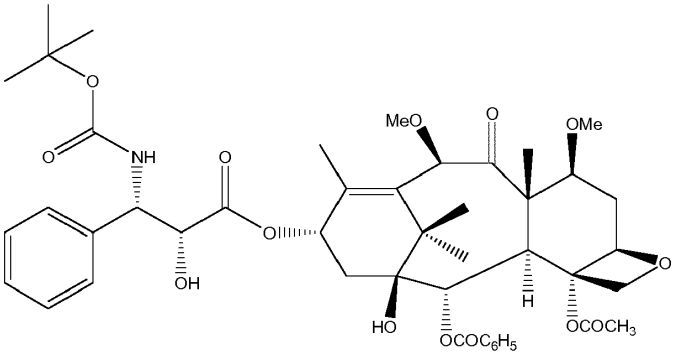
d) metilar el compuesto de fórmula (VI) en presencia de un disolvente orgánico adecuado y una base para dar un compuesto de fórmula (II); y



(II)

e) convertir el compuesto de fórmula II en cabazitaxel (I).

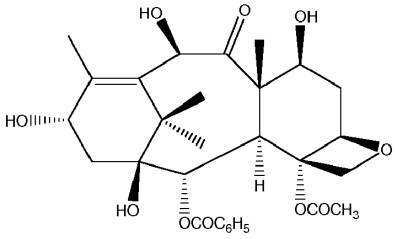
2. Un procedimiento para la preparación de cabazitaxel (I),



(I)

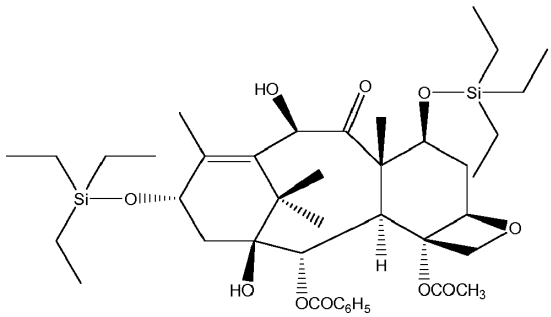
que comprende las etapas de:

a) tratar 10-desacetilbacatina de fórmula (III)



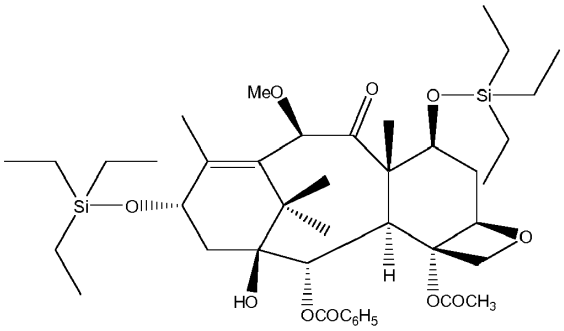
(III)

con un agente sililante en presencia de una base y un disolvente orgánico adecuado durante 15-30 horas para obtener el compuesto de fórmula (X);



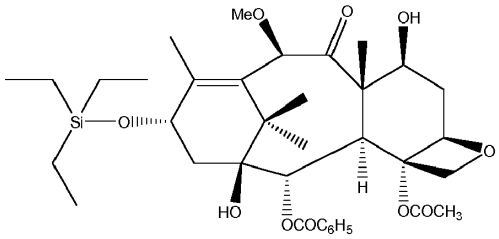
(X)

b) metilar el compuesto de fórmula (X) en presencia de un disolvente orgánico adecuado y una base para obtener compuesto de fórmula (XI);



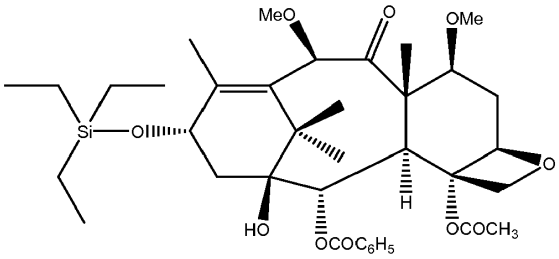
(XI)

c) desproteger el grupo sililo del compuesto de fórmula (XI) en presencia de un disolvente orgánico adecuado y una base para obtener el compuesto de fórmula (XII);



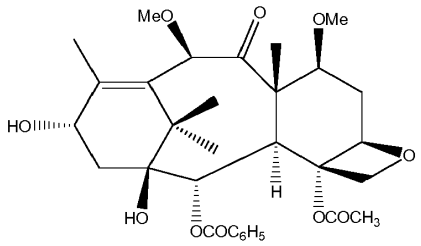
(XII)

d) metilar el compuesto de fórmula (XII) en presencia de un disolvente orgánico adecuado y una base para dar el compuesto de fórmula (XIII);



(XIII)

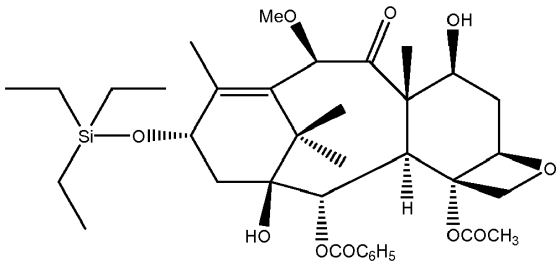
e) desproteger el grupo sililo de la posición C-13 del compuesto de fórmula (XIII) en presencia de un disolvente orgánico adecuado y una base para obtener compuesto de fórmula (II); y



(II)

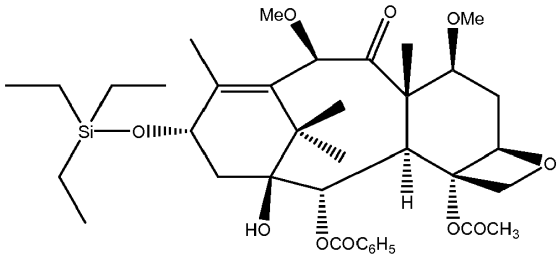
f) convertir el compuesto de fórmula (II) en cabazitaxel (I).

3. Un compuesto de fórmula (XII)



(XII)

4. Un compuesto de fórmula (XIII)



(XIII)

5. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que el agente sililante es un haluro de trietilsililo, especialmente en el que el haluro de trietilsililo es cloruro de trietilsililo.

6. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la sililación se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica, especialmente en presencia de imidazol.

7. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que el disolvente orgánico adecuado para la sililación se selecciona del grupo que comprende alcoholes, nitrilos, hidrocarburos clorados, disolventes apróticos dipolares, ésteres, éteres cíclicos y mezclas de los mismos, especialmente en el que el disolvente es un hidrocarburo clorado, especialmente en el que el hidrocarburo clorado es diclorometano.

8. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la sililación se lleva a cabo durante de 4 a 5 horas.

9. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que la sililación se lleva a cabo durante de 18 a 20 horas.

10. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la sililación se lleva a cabo a de 20 a 30°C.

11. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la metilación de la etapa b y la etapa d se lleva a cabo en presencia de una base, especialmente en presencia de hidruro sódico.

12. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la metilación de la etapa b y la etapa d se lleva a cabo en presencia de un agente metilante, especialmente en el que dicho agente metilante es yoduro de metilo.

13. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que un disolvente orgánico adecuado para la metilación se selecciona del grupo que comprende alcoholes, nitrilos, hidrocarburos clorados, éteres, disolventes apróticos dipolares, ésteres, éteres cíclicos y mezclas de los mismos, especialmente en donde el disolvente orgánico para la metilación es tetrahidrofurano o dimetilacetamida.

14. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la metilación se lleva a cabo a de -5 a +15°C.

15. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la desprotección se lleva a cabo en presencia de una base, especialmente en el que la base es fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF).

16. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que el disolvente orgánico adecuado para la desprotección se selecciona del grupo que consiste en alcoholes, nitrilos, hidrocarburos clorados, éteres, disolventes apróticos dipolares, ésteres, éteres cíclicos y mezclas de los mismos, especialmente en el que el disolvente es tetrahidrofurano.

17. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la desprotección se lleva a cabo a de -5 a +10°C.

18. El procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el cabazitaxel obtenido se convierte además en solvato isopropanólico de cabazitaxel; que comprende las etapas adicionales de:

a) disolver el cabazitaxel en diclorometano para obtener una solución,

b) añadir isopropanol a la solución, y

c) aislar solvato isopropanólico de cabazitaxel.

19. El procedimiento según la reivindicación 18, en el que el solvato isopropanólico de cabazitaxel obtenido se caracteriza por uno cualquiera de los siguientes:

a) un patrón de difracción del polvo de rayos X (XRD (K-alfa de Cu) que tiene picos en 7,3678, 7,8537, 8,9596, 10,2918, 12,5727, 12,8651, 13,3343, 13,5721, 14,4207, 14,7600, 15,1798, 15,3152, 15,6282, 15,7413, 16,5402, 16,9857, 17,6849, 17,9590, 18,3018, 18,6973, 18,7727, 19,4610, 20,4624, 20,6809, 21,1058, 21,1565, 21,4007, 21,7609, 21,9196, 22,2176, 23,1030, 23,5156, 23,7025, 24,2617, 24,7859, 25,1584, 25,8322, 26,3237, 27,0935, 27,4874, 27,7876, 28,3142, 28,9803, 30,1735, 30,6174, 31,2054, 31,5714, 32,2104, 32,3404, 32,9802 ±0,2 grados 2θ;

b) un patrón de difracción de rayos X del polvo (XRD) como el representado en la Fig 1;

c) una endoterma de fusión de 156,98°C, según se mide mediante calorimetría diferencial de barrido; o

d) una pérdida de peso de aproximadamente 0,3494%, según se mide mediante un análisis termogravimétrico (TGA).

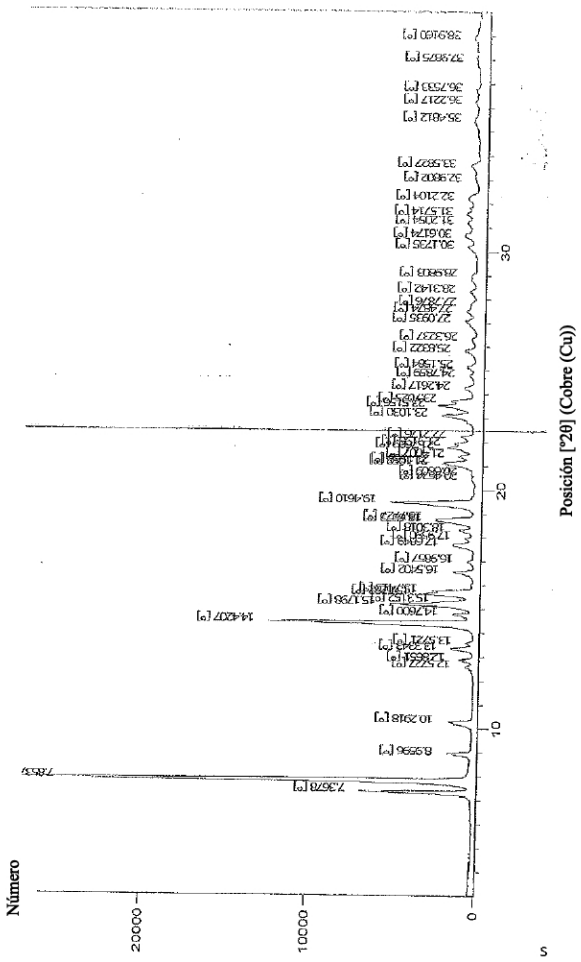


Fig-1

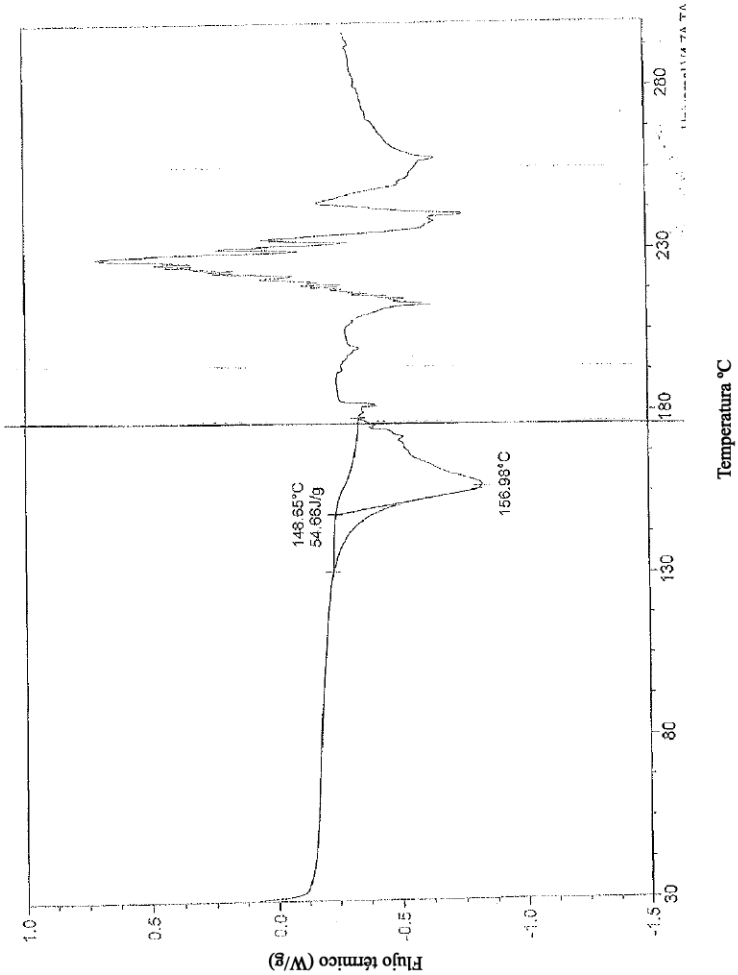

Flujo térmico (W/g)
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
30
80
130
180
230
280
Temperatura °C
148.65°C
54.66J/g
156.96°C

Fig-2

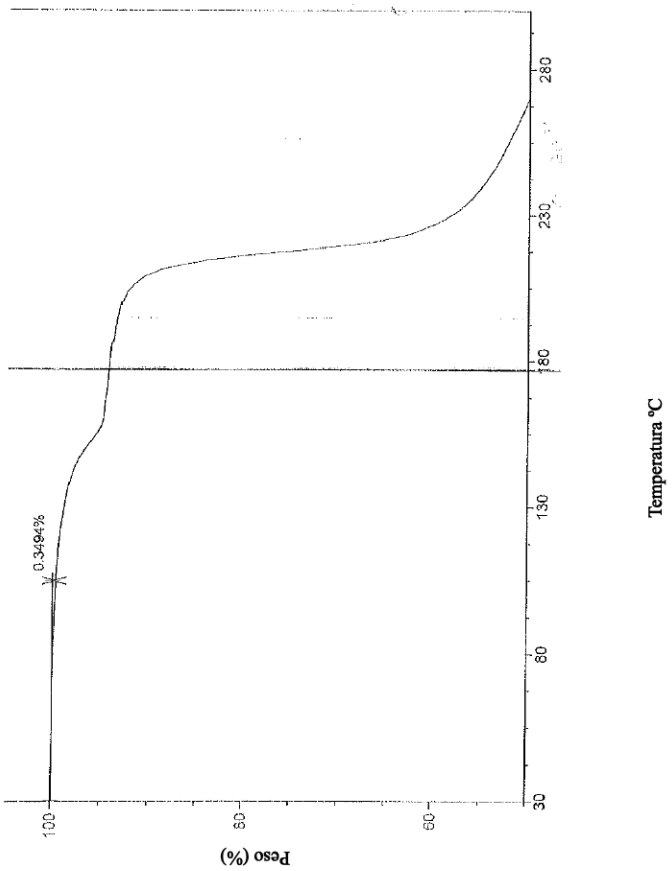


Fig-3