Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-108806- -00000-0000
Fec: 2006-10-26 09:41:50 Dep. 2020 NUEVCREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 54

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 14-Dic-06

SOLICITUD DE:

X Patente de Invención — Patente de Modelo de Utilidad

X Capítulo I — Capitulo II

SOLICITANTE (71)
Nombre: **IMMUNOGEN, INC.**
Dirección: **128 Sidney Street**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
Domicilio: **CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
Lugar de constitución: **MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**

REPRESENTANTE O APODERADO (74)
Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
Dirección: **Carrera 7 No. 74 – 64, Of. 506** C.C. No. **17'192.062 de Bogotá**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 CSJ**

INVENTOR(ES): (72)
Nombre: **Erkan BALOGLU**
Dirección: **8 Benjamin Terrace, Stoneham**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
E-mail:
Domicilio: **MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

PCT (86)
Solicitud Internacional No. **PCT/US2005/016497** Fecha **11 DE MAYO DE 2.005**
Publicación Internacional No. **WO 2005/113528** Fecha **01 DE DICIEMBRE DE 2.005**

TITULO (54) **"UN METODO FACIL PARA SINTETIZAR COMPUESTOS DE BACATINA III"**

Clasificación Internacional (51) A61K 31/337 C07D 305/14 A61P 35/00

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI **X** NO	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	14 DE MAYO DE 2.004	**60/570,834**

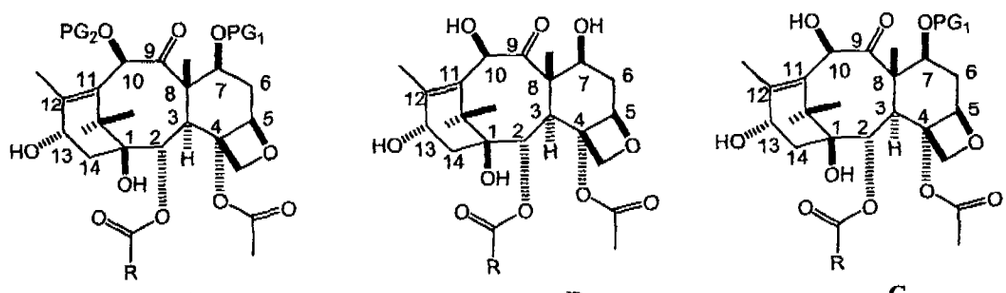
Comprobante de pago No. **06-82,413** Fecha: **25 DE OCTUBRE DE 2.006**

cpfm

(10) ANEXOS

_X_ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
_X_ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica Se adjunta copia simple. Copia autentica reposa en el Exp. 06-046.036
_X_ Poderes, si fuere el caso. Se adjunta copia simple. Copia autentica reposa en el Exp 06-046.036.
___ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
___ Declaraciones
_X_ Copia de la publicación PCT
_X_ Copia informe búsqueda internacional.
___ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
___ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
___ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
___ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
___ Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 28 PCT en Fase Nacional.
___ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
___ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
___ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
_X_ Arte final 12 x 12
___ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
___ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
___ Otros

(11) Figura característica:



(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA _____
C.C. 17'192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior de La Judicatura

4
3

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA

REGISTRO
PATENTE DE INVENCIÓN: "UN METODO FACIL PARA SINTETIZAR COMPUESTOS DE BACATINA III"

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-108806- -00000-0000
Fec: 2006-10-25 09:41:50 Dep. 2020 NUEGREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 54

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : [illegible]

RECIBO OFICIAL DE CAJA : [illegible]
FECHA : OCTUBRE 25 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	NO. PAGO	FECHA PGO	NO. PAGO
HUMBERTO RUBIO ABOGADOS	LCONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	[illegible]	25/10/2006	1,447,[illegible]

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	[illegible] SOLICITUDES	1 TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN	[illegible]
		TOTAL : $	[illegible]

CON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3
4

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country:* United States of America

This public document

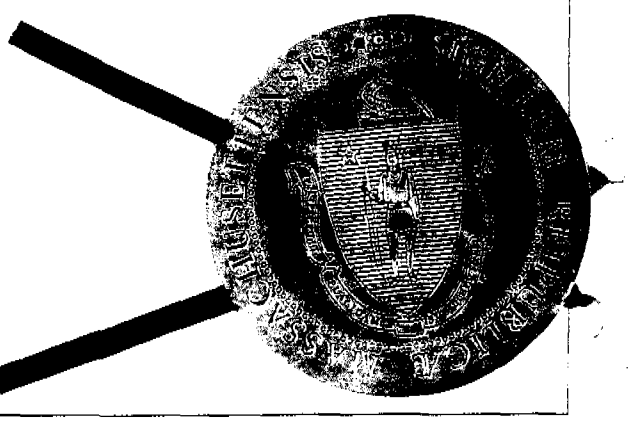
2. *has been signed by:* Kelly Donnelly
3. *acting in the capacity of:* Notary Public
4. *bears the seal/stamp of:*
the State of Massachusetts, whose commission expires on July 18, 2008

Certified

5. *at:* Boston, Massachusetts
6. *the:* 16 March, 2005
7. *by:* the Secretary of the Commonwealth
8. *No.:* 1055182
9. *Seal/stamp:* *Great Seal of the Commonwealth*

10. *Signature:*

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



prepared by DGittens

5 6

HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

PODER

El abajo firmado, en nombre y representación de

IMMUNOGEN, INC.

Domiciliado en:

128 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos de América,

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL y/o ALVARO DIAZ LOZANO y/o MARCELA GOMEZ RUBIO domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, traspasos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, licencias sanitarias a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

En

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, in the name and on behalf of

IMMUNOGEN, INC.

with domicile at:

128 Sidney Street
Cambridge, MA 02139-4239, US

hereby grant full and sufficient Power of Attorney to a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL y/o ALVARO DIAZ LOZANO y/o MARCELA GOMEZ RUBIO from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, tradenames, commercial marks, patents and sanitary licenses; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lend to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, tradenames, patents and commercial marks. To the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that maybe presented, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise Power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitutions.

Given and signed this

in Cambridge, MA, USA

Firma(s)/ Signature(s) W. Blattler

Nombre de cada firmante/
Name of each signor

Walter A. Blattler, ~~Vice President, Research~~

Cargo de cada firmante/
Position of each signor

Executive Vice President,
Science and Technology

HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

CERTIFICADO NOTARIAL (Individuo)
A los días del mes de ante mi, Notario Público de compareció personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)
On this 8 day of March before me, a Notary Public of Lynn MA personally appeared to

me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has (have) legal capacity to execute it.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)
Hoy 8 de Marzo de 2005
compareció(eron) personalmente

Walter A Blattler

a quien(es) conozco como la(s) persona(s) que firma(n) este documento en representación de la sociedad/compañía denominada

IMMUNOGEN, INC.

Certifico:
a) Que
IMMUNOGEN, INC.
es una sociedad/compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las Leyes de U.S.A.
b) Que el domicilio de dicha sociedad/compañía es
128 Sidney Street, Cambridge Massachusetts U.S.A.
c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada sociedad/compañía.
d)Que
Walter A Blattler
está autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior está probado por medio de los documentos, que certifico he visto.
Ciudad hoy 8 de Marzo de 2005.

NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)
On this 8 day of March, 2005
personally appeared Walter Blattler

whom I know to be the person(s) who signed this document as representative(s) of the corporation/company named
Immunogen, Inc.

I Certify:
a)That
Immunogen, Inc.
is a corporation/company legally constituted and in existence accordance with the law of U.S.A.
b) That the domicile of said corporation/company is

c) That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are compromised within the object set forth in the charter of the mentioned corporation/company.
d) That Mr(s). Walter Blattler Ph.D.
is authorized to grant the present Power of Attorney. The aforementioned was duly proven through the documents and I duly verify having seen them.
State MA
This 8 day of March, 2005
Kelly A. Donnelly
7-18-08 commission

8
7

TRADUCCION OFICIAL No. 064-05, DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, SELLADO CON EL SELLO DEL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL, HOY MARZO 28, 2005, EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA.

La Comunidad de Massachusetts
William Francis Galvin
Secretario de la Comunidad
Apostilla
(Convention de la Haya du 5 octobre 1961)

1. Ciudad: Estados Unidos de América
   Este documento publico
2. Ha sido firmado por: KELLY DONNELLY
3. Actuando como: NOTARIO PUBLICO
4. Porta el sello y estampilla de:
   El Estado de Massachusetts, cuyo nombramiento vence Julio 18, 2008

CERTIFICADO

5. En: Boston-Massachusetts
6. El 16 de Marzo del 2005
7. por: el Secretario de la Comunidad
8. No. 1055182
9. Sello y estampilla:
10. Firma:

Gran Sello de la Comunidad

William Francis Galvin
Secretario de la Comunidad

SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

Sergio Eleuterio Latorre Mendoza
Traductor e Interprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 199

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
1 December 2005 (01.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/113528 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 305/14

(21) International Application Number: PCT/US2005/016497

(22) International Filing Date: 11 May 2005 (11.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/570,834 14 May 2004 (14.05.2004) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): IMMUNOGEN, INC. [US/US]; 128 Sidney Street, Cambridge, MA 02139-4239 (US).

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (*for US only*): BALOGLU, Erkan [TR/US]; 8 Benjamin Terrace, Stoneham, MA 02180 (US).

(74) Agents: MACK, Susan, J. et al.; Sughrue Mion, PLLC, 2100 Pennsylvania Ave., N.W., Suite 800, Washington, DC 20037-3213 (US).

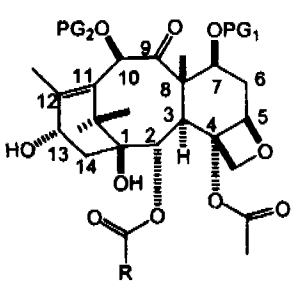
(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

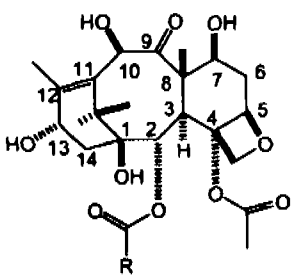
Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

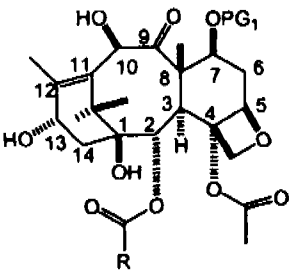
(54) Title: A FACILE METHOD FOR SYNTHESIZING BACCATIN III COMPOUNDS



A



B



C

(57) Abstract: A process for synthesizing a C-7 protected baccatin III compound represented by formula (A), which comprises reacting a 10-deacetylbaccatin III compound represented by formula (B) with a protecting agent and an acylating agent in the presence of a secondary amine and a nitrogen-containing compound. Also, a process for synthesizing a C-7 protected 10-deacetylbaccatin III compound represented by formula (C), which comprises reacting a 10-deacetylbaccatin III compound represented by formula (B) with a protecting agent in the presence of a secondary amine and a nitrogen-containing compound. In both processes the nitrogen-containing compound is selected from a nitrogen-containing heterocycle or a trialkylamine. When the nitrogen-containing heterocycle is selected, it may be an unsubstituted or a substituted pyridine or an unsubstituted or a substituted pyrazine. When a trialkylamine is selected, it may be, for example, triethylamine or diisopropylethylamine.(A, B, C) wherein PG_1 represents the organic residue of the protecting agent, PG_2 represents the organic residue of the acylating agent, and R represents a simple or substituted aryl group or a heterocyclic group.

WO 2005/113528 A1

~~10~~ 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/16497

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : C07D 305/14
US CL : 549/510
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 549/510

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE-search terms:pyridine, secondary amine, trialkylamine, 10-deacetylbaccatin III, triethylsilyl, imidazole

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,706,896 B1 (HOLTON et al) 16 March 2004 (16.03.2004),column 13,lines 1-27.	39-69

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
23 August 2005 (23.08.2005)

Date of mailing of the international search report
19 SEP 2005

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer
Bernard Dentz
Telephone No. 571 272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

UN METODO FACIL PARA SINTETIZAR COMPUESTOS DE BACATINA III

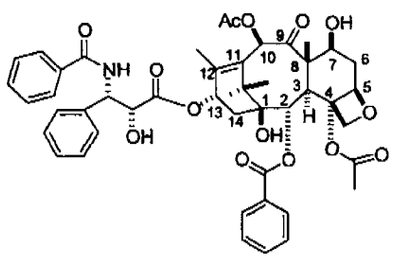
Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos No. 60/570,834, presentada el 14 de mayo del 2004, la descripción completa de la cual está expresamente incorporada aquí mediante referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

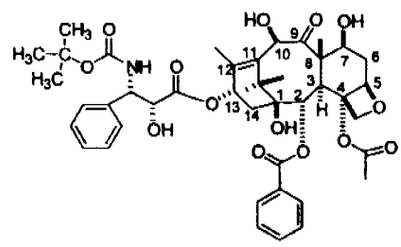
La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de compuesto de bacatina III. Estos compuestos son precursores útiles para la síntesis de taxoides. La presente invención también se refiere a un procedimiento para la síntesis de un intermediario para los compuestos de bacatina III.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los diterpenoides de taxano o taxoides son de gran interés debido a sus potentes actividades anti-tumor de dos miembros de esta familia, el producto natural paclitaxel (Taxol™, 1) y su análogo semi-sintético docetaxel (Taxotere™, 2).



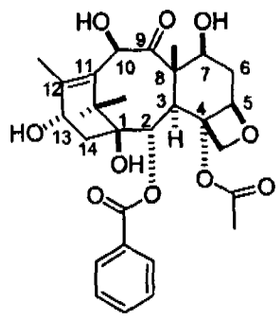
1



2

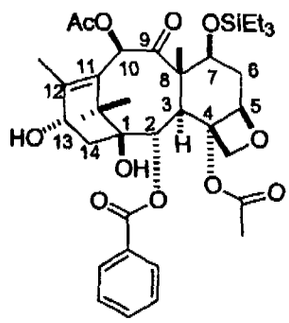
Paclitaxel primero se aisló de la corteza del árbol de tejo del pacífico (*Taxus brevifolia*), con rendimientos muy bajos. Subsiguientemente, se reportó una ruta semi-

sintética para paclitaxel de un producto natural más fácilmente disponible, 10-deacetilbacatina III (3).



3

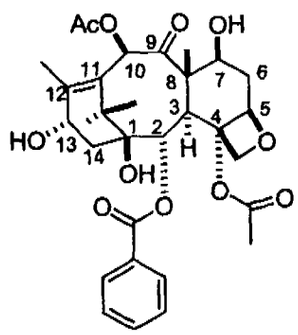
Para síntesis de taxoides, la cadena lateral C-13 se sintetizó separadamente y se acopló a bacatina adecuadamente modificada, principalmente, derivado de 10-deacetilbacatina III (3), en donde los grupos hidroxilo C-7 y el C-10 se protegieron selectivamente, de tal forma que el único lugar para el acoplamiento podría ser a través del grupo C-13 hidroxilo. El grupo protector utilizado para el grupo C-7 hidroxilo usualmente es el grupo trietilsililo (TES), mientras la posición C-10 está protegida según su éster de acetato para dar 7-trietilsililbacatina III (5).



5

En 10-deacetilbacatina III (3), el grupo C-1 hidroxilo terciario estéricamente inhibido es menos efectivo, seguido por el grupo C-13 hidroxilo. El grupo C-7 hidroxilo es más fácil de acceder y por lo tanto más reactivo que el grupo C-10 hidroxilo.

Como resultado de la reactividad más alta del grupo hidroxilo en la posición C-7, se han dirigido intentos para la conversión de 10-deacetilbacatina III (3) a bacatina III (4) o 7-trietilsililbacatina III (5) para la protección del grupo hidroxilo en la posición C-7 primero, usualmente en la forma de su éster de dietilsililo, según se reporta en Denis y otros (*J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 5917). Esto fue seguido por la acilación en la posición C-10. De acuerdo con este reporte, se utilizó una cantidad en exceso de clorotrietilsilano y piridina. El tiempo de reacción fue de 20 horas para la protección del grupo C-7 hidroxilo según su éter de trietilsililo, y 48 horas para la protección del C-10 hidroxilo como su éster de acetato.



4

Se reportó un método similar a través de Bastart y otros (WO 95/26967), excepto que esta vez se reportó una temperatura más baja (5°C) y un tiempo re reacción aún más largo (40 horas) para la protección de C-7 hidroxilo y su éter de trietilsililo, y se reportaron 48 horas para la acilación de C-10 hidroxilo.

Otro método de 2 pasos (US2002/0087013 A1) utiliza clorotrietilsilano e imidazol en dimetilformamida a 0°C en el primer paso para formar el éter trietilsililo seguido por purificación cromatográfica. El siguiente paso de acetilación se condujo a -40°C, seguido por otra purificación cromatográfica para dar 7-trietilsililbacatina III (5).

Los métodos alternativos para la producción de 7-trietilsililbacatina III (5) también se reportaron por Sist. y otros (patente de E. U. A. No. 5,914,411) y Holton y otros (*Tetrahedrom Lett.*, 1998, 39, 2883). En estos procedimientos, la posición C-10 primero se

acila selectivamente, seguida por la protección del C-7 hidroxilo. Sin embargo, estos métodos tienen varias desventajas que incluyen: a) requerir dos pasos con la purificación después de cada paso, b) un tiempo de reacción más largo, y c) el potencial de una incorporación no deseada de los grupos trietilsililo simultáneamente tanto en la posición C-7 como en la posición C-10.

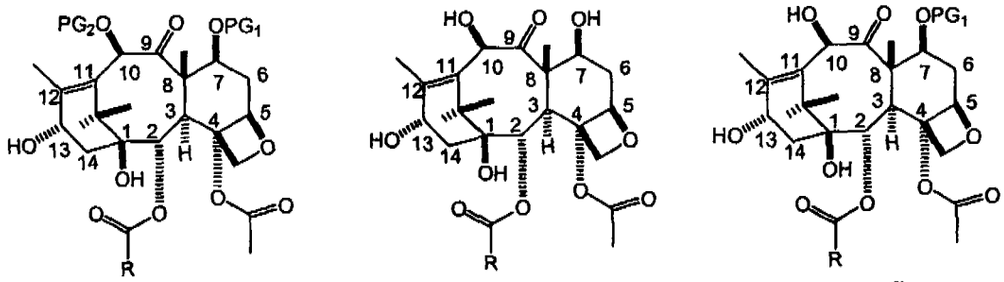
De esta forma, todos los métodos para incorporación de grupos protectores apropiados en las posiciones C-7 y C-10 de 10-deacetilbacatina III (3), descritas hasta ahora, involucran tiempos de reacción muy largos, utilizan reactivos en exceso, temperaturas estrictamente controladas o múltiples pasos de reacción y purificación, y la generación potencial de productos laterales indeseados, haciendo el proceso difícil y costoso de perfeccionar.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Por consiguiente, un objeto de esta invención es proveer un nuevo, útil, perfeccionable y no costoso método para la conversión de un compuesto de 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B) aún compuesto de bacatina III C-7 protegido representado por la fórmula (A), que puede ser fácilmente utilizado en procedimientos comerciales para la semi-síntesis de paclitaxel, docetaxel y otros taxoides. Otros taxoides incluyen aquellos que contienen varios grupos R que comprenden fenilo o heterociclos sustituidos. Dichos grupos R son conocidos por un experto en la técnica y se pueden encontrar, por ejemplo, en las patentes de E. U. A. Nos. 5,728,725 y 6,340,701, las descripciones de las cuales se incorporan expresamente aquí por referencia.

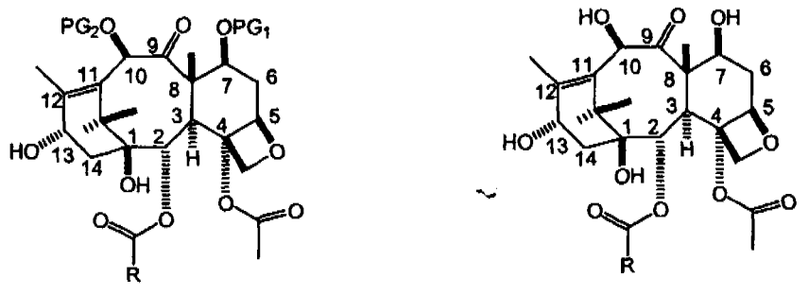
Otro objeto de esta invención es proveer un nuevo, útil, perfeccionable, y no costoso método para la conversión del compuesto 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B) a un compuesto 10-deacetilbacatina III C-7 protegido representado por la fórmula (C) que puede a su vez convertirse a un compuesto de bacatina III C-7

protegido representado por la fórmula (A).



A B C

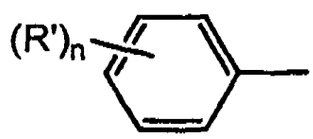
Estos y otros objetos han sido logrados a través de la provisión de un procedimiento para sintetizar un compuesto de bacatina III C-7 protegido representado por la fórmula (A) que comprende la reacción de un compuesto 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B) con un agente protector y un agente de acilación en la presencia de una amina secundaria y un compuesto que contiene nitrógeno. El compuesto que contiene nitrógeno se selecciona de un heterociclo que contiene nitrógeno o de una trialquilamina como se describe de forma más completa a continuación.



A B

en donde PG_1 representa el residuo orgánico del agente protector, PG_2 representa el residuo orgánico del agente de acilación y R representa un grupo arilo simple o sustituido o un grupo heterocíclico.

Preferiblemente, el grupo arilo representado por R es un grupo representado por la siguiente fórmula:

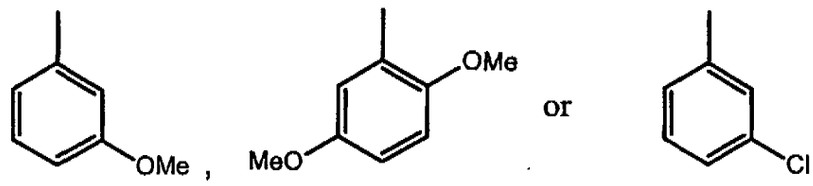


en donde las R's pueden ser iguales o diferentes y cada una representa H, un grupo de extracción de electrón o un grupo de donación de electrón y n representa 0 , o un entero de 1 a 3. Más preferiblemente, el grupo arilo es fenilo o fenilo sustituido.

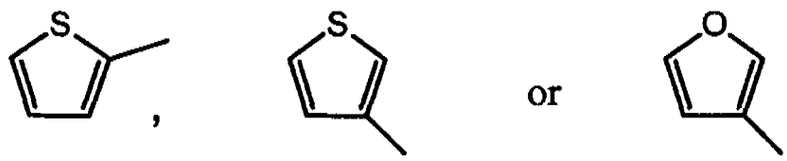
Preferiblemente, el grupo de extracción de electrón representado por R' se selecciona del grupo que consiste de –F, $-NO_2$, -CN, -C1, $-CHF_2$ y $-CF_3$, y el grupo donador de electrón representado por R' se selecciona del grupo que consiste de $-NR_7R_8$ y $-OR_9$, en donde R_7 y R_8 son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo arilo no sustituido o sustituido que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y R_9 representa un grupo alquilo lineal y tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un grupo alquilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

R_7 y R_8 son preferiblemente iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alquilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 4 átomos de carbono. También se prefiere que R_7 y R_8 sean iguales y representen un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado o cíclico de 3 a 10 átomos de carbono, o un grupo arilo no sustituido o sustituido que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Además, más preferiblemente, el sustituyente $-NR_7R_8$ se selecciona del grupo que consiste de dimetilamino, dietilamino, dipropilamino y dibutilamino, en donde la porción de propilo representa propilo o isopropilo normal, y la porción de butilo representa butilo normal, butilo secundario, butilo o isobutilo terciario. Más preferiblemente, R' es $-OCH_3$ o un cloro.

El grupo arilo representado por R es preferiblemente fenilo o fenilo sustituido, tal como metoxifenilo, dimetoxifenilo, o clorofenilo, y más preferiblemente está representado por la siguiente fórmula:



El grupo heterocíclico representado por R es un anillo de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno, y azufre. Los ejemplos incluyen furilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, y oxazinilo. Preferiblemente, el grupo heterocíclico representado por R es furilo o tienilo. Más preferible, el grupo heterocíclico representado por R se representa por la siguiente fórmula:



PG_1 es preferiblemente trialquilsililo. PG_2 es preferiblemente acilo. Más preferiblemente, PG_1 es trietilsililo y PG_2 es acetilo. El grupo alquilo es igual o diferente y se selecciona de metilo, etilo, propilo o butilo, en donde la porción de propilo representa propilo normal o isopropilo, y la porción de butilo representa butilo normal, butilo secundario, butilo terciario o isobutilo.

En la presente invención, el agente de protección preferiblemente es un compuesto de organosilano y más preferiblemente, un compuesto de organosilano representado por la fórmula $(R'')_3SiX$, en donde las R" pueden ser iguales o diferentes y cada una independientemente representa metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o ter-butilo, y X representa un grupo saliente. Preferiblemente, el

grupo saliente representado por X es un átomo de halógeno, tosilato, mesilato, o trifluorometansulfonato. Más de preferencia, el agente protector es clorotrietilsilano.

En la presente invención, el agente de acilación preferiblemente se selecciona del grupo que consiste de haluros de acilo y anhídridos de acilo. Más preferible, el agente de acilación se selecciona del grupo de cloruro de acetilo y anhídrido acético. Más preferible, el agente de acilación es anhídrido acético.

En la presente invención, la amina secundaria preferiblemente se selecciona del grupo que consiste de imidazol, o imidazoles sustituidos, y más preferible imidazol.

En la presente invención, el compuesto que contiene nitrógeno es preferiblemente anhidro y también preferiblemente se selecciona de una trialquilamina o un heterociclo que contiene nitrógeno, preferiblemente piridina.

Ejemplos de dialquilaminas adecuados incluyen trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, tri-n-propilamina y tri-n-butilamina.

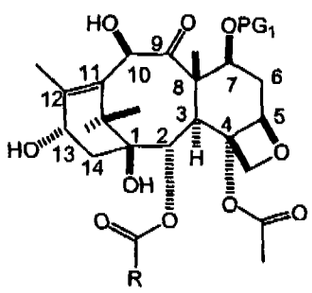
Ejemplos de heterociclos que contienen nitrógeno adecuados incluyen piridina no sustituida o sustituida tal como 2-picolina, 3-picolina, y 4-picolina y pirazina no sustituida o sustituida, tal como metilpirazina.

De acuerdo con la presente invención, la cantidad del agente protector es preferiblemente alrededor de 2 equivalentes con base en la cantidad del compuesto 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B). La cantidad del agente de acilación está preferiblemente en la escala de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 equivalentes con base en la cantidad del compuesto de 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B). La cantidad de la amina secundaria preferiblemente alrededor de 1 a aproximadamente 6 equivalentes con base en la cantidad del compuesto de 10-diacetilbacatina III representado por la fórmula (B). La cantidad del compuesto que contiene nitrógeno es preferiblemente de 0.5 ml por 0.1 g del compuesto de 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B).

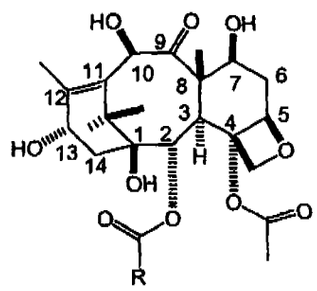
La reacción continua suavemente a atmósfera ambiente y temperatura ambiente.

El procedimiento también se puede llevar a cabo en una atmósfera seca. El procedimiento está sustancialmente completo en menos de aproximadamente 5 horas.

La invención también provee un procedimiento para sintetizar un compuesto de 10-deacetilbacatina III C-7 protegido representado por la fórmula (C) que comprende reaccionar un compuesto de 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B) con un agente de protección en la presencia de una amina secundaria y un compuesto que contiene nitrógeno. El compuesto que contiene nitrógeno se selecciona de un heterociclo que contiene nitrógeno o una trialquilamina como se describe más completamente a continuación.



C



B

en donde PG_1 representa el residuo organico del agente de proteccion, y R representa un grupo arilo simple o sustituido o un grupo heterocíclico.

Preferiblemente, el grupo arilo representado por R es un grupo representado por la siguiente fórmula:

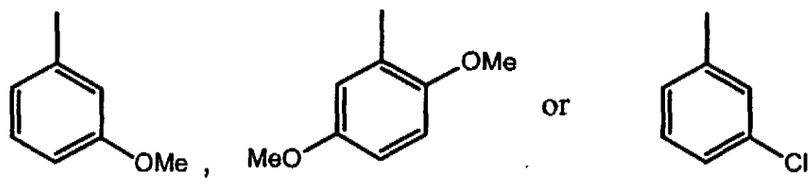
en donde R' pueden ser iguales o diferentes y cada una representa H, un grupo de extracción de electrón o un grupo de donación de electrón, y n representa 0 , o un entero de 1 a 3. Más preferiblemente, el grupo arilo representado por R es fenilo o fenilo sustituido.

Preferiblemente, el grupo de extracción de electrón representado por R' se

selecciona del grupo que consiste de –F, $-NO_2$, -CN, -C1, $-CHF_2$ y $-CF_3$, y el grupo donador de electrón representado por R' se selecciona del grupo que consiste de $-NR_7R_8$ y $-OR_9$, en donde R_7 y R_8 son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo arilo no sustituido o sustituido que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y R_9 representa un grupo alquilo lineal y tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un grupo alquilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

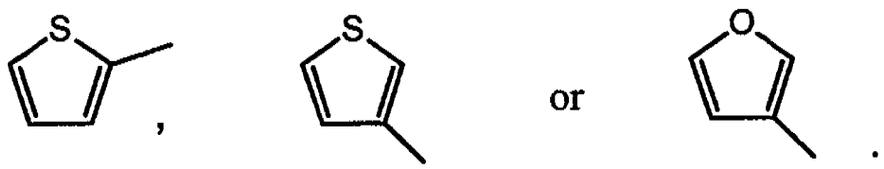
R_7 y R_8 son preferiblemente iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alquilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 4 átomos de carbono. También se prefiere que R_7 y R_8 sean iguales y representen un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado o cíclico de 3 a 10 átomos de carbono, o un grupo arilo no sustituido o sustituido que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Además, más preferiblemente, el sustituyente $-NR_7R_8$ se selecciona del grupo que consiste de dimetilamino, dietilamino, dipropilamino y dibutilamino, en donde la porción de propilo representa propilo o isopropilo normal, y la porción de butilo representa butilo normal, butilo secundario, butilo terciario o isobutilo. Más preferiblemente, R' es $-OCH_3$ o un cloro.

El grupo arilo representado por R es preferiblemente fenilo o fenilo sustituido, tal como metoxifenilo, dimetoxifenilo, o clorofenilo, y más preferiblemente está representado por la siguiente fórmula:



El grupo heterocíclico representado por R es un anillo de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno, y

azufre. Los ejemplos incluyen furilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, y oxazinilo. Preferiblemente, el grupo heterocíclico representado por R es furilo o tienilo. Más preferible, el grupo heterocíclico representado por R se representa por la siguiente fórmula:



PG_1 es preferiblemente trialquilsililo. Más preferiblemente, PG_1 es trietilsililo. El grupo alquilo es igual o diferente y se selecciona de metilo, etilo, propilo o butilo, en donde la porción de propilo representa propilo o isopropilo normal, y la porción de butilo representa butilo normal, butilo secundario, butilo terciario o isobutilo.

En la presente invención, el agente de protección preferiblemente es un compuesto de organosilano y más preferiblemente, un compuesto de organosilano representado por la fórmula $(R'')_3SiX$, en donde las R" pueden ser iguales o diferentes y cada una independientemente representa metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o ter-butilo, y X representa un grupo saliente. Preferiblemente, el grupo saliente representado por X es un átomo de halógeno, tosilato, mesilato, o trifluorometansulfonato. Más de preferencia, el agente protector es clorotrietilsilano.

En la presente invención, la amina secundaria preferiblemente se selecciona del grupo que consiste de imidazol, e imidazoles sustituidos, y más preferible imidazol.

En la presente invención, el compuesto que contiene nitrógeno es preferiblemente anhidro y selecciona de una trialquilamina o un heterociclo que contiene nitrógeno, preferiblemente piridina.

Ejemplos de dialquilaminas adecuados incluyen trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, tri-n-propilamina y tri-n-butilamina.

Ejemplos de heterociclos que contienen nitrógeno adecuados incluyen piridina no sustituida o sustituida tal como 2-picolina, 3-picolina, y 4-picolina y pirazina no sustituida o sustituida, tal como metilpirazina.

De acuerdo con la presente invención, la cantidad del agente protector es preferiblemente alrededor de 2 equivalentes con base en la cantidad del compuesto 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B). La cantidad de la amina secundaria preferiblemente alrededor de 2 a aproximadamente 6 equivalentes con base en la cantidad del compuesto de 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B). La cantidad del compuesto que contiene nitrógeno es preferiblemente de 0.5 ml por 0.1 g del compuesto de 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B).

La reacción continua suavemente a atmósfera ambiente y temperatura ambiente. El procedimiento también se puede llevar a cabo en una atmósfera seca. El procedimiento está sustancialmente completo en menos de aproximadamente 20 minutos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 describe la conversión de los compuestos de 10-deacetilbacatina III de la fórmula (B) en compuestos de bacatina III C-7 protegidos de la fórmula (A). En la fórmula A y B, PG_1 representa el residuo orgánico del agente protector, PG_2 representa el residuo orgánico del agente de acilación y R representa un grupo arilo simple o sustituido o un grupo heterocíclico.

La Figura 2 describe la conversión de los compuestos de 10-deacetilbacatina III de la fórmula (B) en compuestos de 10-deacetilbacatina III C-7 protegidos de la fórmula (C). En la fórmula B y C, PG_1 representa el residuo orgánico del agente protector y R representa un grupo arilo cíclico sustituido o un grupo heterocíclico.

La Figura 3 describe la conversión de los compuestos 10-deacetilbacatina III (3a-d) dentro de los compuestos de 7-trietilsililbacatina III (5-d).

La Figura 4(a) describe la síntesis de 7-trietil-2-debenzoil-2-(2-tiofenoil)bacatina III (7) de 2-debenzoil-2-(2-tiofenil)10-deacetilbacatina III (6).

La Figura 4(b) describe la síntesis de 7-trietilsilil-2-debenzoil-2-(3-furoil)bacatina III (9) de 2-debenzoil-2-(3-furoil)-10-deacetilbacatina III (8).

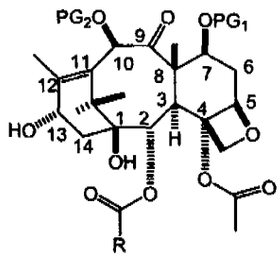
La Figura 5 describe la conversión de 10-deacetilbacatina III y derivados (3a-d) al compuesto 7-trietilsilil-10-deacetilbacatina III y sus derivados (3e-h).

La 6(a) describe la síntesis de 7-trietilsilil-2-debenzoil-2-(2-tiofenoil)-10-deacetilbacatina III (7a) de 2-debenzoil-2-(2-tiofenoil)-10-deacetilbacatina III (6a).

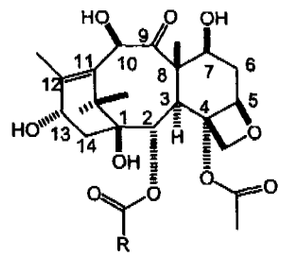
La Figura 6(b) describe la síntesis de 7-trietilsilil-2-debenzoil-2-(3-furoil)-10-deacetilbacatina III (9a) de 2-debenzoil-2-(3-furoil)-10-deacetilbacatina III (8a).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

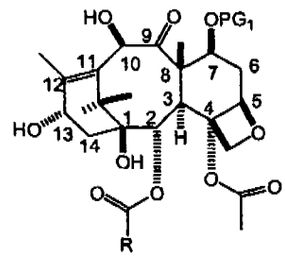
La presente invención provee un método para la síntesis de un compuesto de bacatina III C-7 protegida de la fórmula (A) de un compuesto de 10-deacetilbacatina III de la fórmula (B) en un paso (Figura 1) sin la necesidad de la purificación de ningún intermediario. La presente invención también provee una síntesis mejorada de un compuesto de 10-deacetilbacatina III C-7 protegida de la fórmula (C) (Figura 2). El compuesto 10-deacetilbacatina III C-7 protegida de la fórmula (C) puede a su vez convertirse en el compuesto de bacatina III C-7 protegido representado por la fórmula (A) de acuerdo con los métodos descritos aquí o a través de los procedimientos publicados, tales como aquellos descritos en Denis y otros, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 5917, WO 95/26967 y US 2002/0087013 A1, las descripciones de las cuales se incorporan expresamente aquí por referencia.



A



B



C

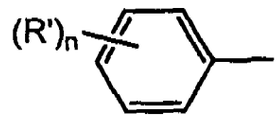
Una característica clave de esta invención es la adición de una amina secundaria a la mezcla de reacción en la presencia de un compuesto que contiene nitrógeno, que acelera extremadamente la reacción. La reacción continúa en un tiempo considerablemente más corto que cualquiera de los métodos previamente reportados, y producen los productos deseados con altos rendimientos. Por ejemplo, la conversión de un compuesto de 10-deacetilbacatina III de la fórmula (B) en su compuesto de éter 7-protegido de la fórmula (C) se completa en menos de aproximadamente 20 minutos y en rendimientos cuantitativos. El proceso de un paso para la conversión del compuesto 10-deacetilbacatina III de la fórmula (B) a un compuesto de bacatina III C-7 protegido de la fórmula (A) también continúa con rendimientos cuantitativos, y se completa en menos de 5 horas. Sin embargo, la reacción se puede agitar durante la noche sin la formación de una cantidad observable de productos laterales.

El procedimiento completo se puede llevar a cabo a temperatura ambiente sin la necesidad de enfriar o calentar. Generalmente, "temperatura ambiente" es de aproximadamente 15 a 35°C, preferiblemente aproximadamente de 20 a 30°C, e incluye la temperatura ambiente la cual es generalmente de alrededor de 20-25°C.

El procedimiento es fácilmente perfeccionable. El procedimiento descrito aquí continúa suavemente en una atmósfera ambiente, por ejemplo, sin el uso de una atmósfera de argón o nitrógeno. La reacción también se puede llevar a cabo bajo una atmósfera seca, tal como bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno. Un experto en la técnica conocerá, según sea necesario la temperatura y condiciones apropiadas para

llevar a cabo el procedimiento completo.

En la fórmula estructural (A), (B) y (C), R representa un grupo arilo simple o sustituido o un grupo heterocíclico. Ejemplos del grupo arilo representados por R incluyen los compuestos representados por la siguiente fórmula:

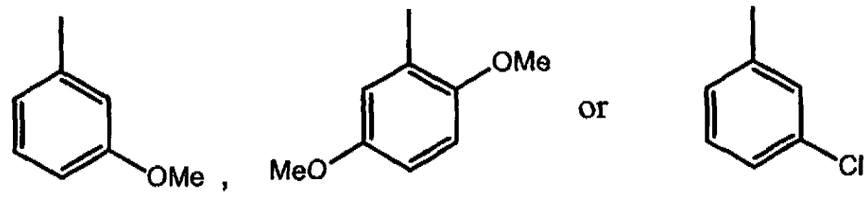


en donde las R's pueden ser iguales o diferentes y cada una representa H, un grupo de extracción de electrón o un grupo de donación de electrón, y n representa 0, o un entero de 1 a 3. R es preferible fenilo o fenilo sustituido.

Ejemplos del grupo de extracción de electrón representado por R' incluyen –F, -NO_2, -CN, -C1, -CHF_2 y –CF_3. Ejemplos del grupo donador de electrón incluyen –NR_7R_8 y –OR_9, en donde R_7 y R_8 son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, o un grupo arilo no sustituido o sustituido que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y R_9 representa un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un grupo alquilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. R_7 y R_8 también son preferiblemente un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alquilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 4 átomos de carbono. Preferiblemente R_7 y R_8 son iguales y representen un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado o cíclico de 3 a 10 átomos de carbono, o un grupo arilo no sustituido o sustituido que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos preferidos de –NR_7R_8 incluyen dimetilamino, dietilamino, dipropilamino y dibutilamino, en donde la porción de propilo representa propilo o isopropilo normal, y la porción de butilo representa butilo normal, butilo secundario, butilo terciario o isobutilo. Más preferiblemente, R' es –OCH_3 o un cloro.

El grupo arilo representado por R es preferiblemente fenilo o fenilo sustituido, tal

como metoxifenilo, dimetoxifenilo, o clorofenilo, y más preferiblemente está representado por la siguiente fórmula:

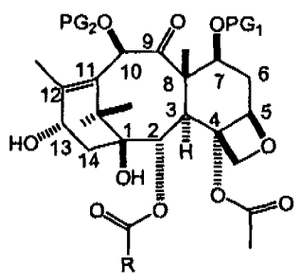


El grupo heterocíclico representado por R es un anillo de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos. Ejemplos de los heteroátomos incluyen oxígeno, nitrógeno, y azufre. Ejemplos del grupo heterocíclico representados por R incluyen furilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, y oxazolilo. Preferiblemente, el grupo heterocíclico representado por R es furilo o tienilo, más preferiblemente 2-tienilo o 3-tienilo, o 3-furilo

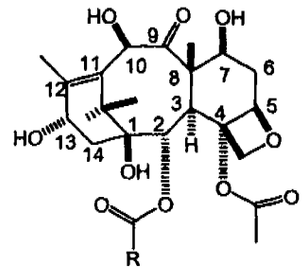
Los análogos de 10-deacetilbacatina III, que llevan diferentes sustituyentes C-2, por ejemplo, los compuestos representados por la fórmula (B) en donde R es 3-metoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3-clorofenilo, 2-tienilo y 3-furilo pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento como se describe previamente en Ojiva y otros, BioOrg. Med. Chem Lett., 9; 3423-3428, 1999, y E. Baloglu y otros, BioOrg. Med. Chem., 11; 1557-1568, 2003. Las descripciones completas de Ojiva y otros, y Baloglu, y otros, se incorporan expresamente aquí por referencia. Se pueden preparar otros análogos a través de un procedimiento análogo, fácilmente determinado por un experto en la técnica.

De acuerdo con la presente invención, el proceso para sintetizar un compuesto de bacatina III C-7 protegido representado por la fórmula (A) comprende reaccionar un compuesto de 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B) con un agente protector y un agente de acilación en la presencia de una amina secundaria y un compuesto que contiene nitrógeno seleccionado de una trialquilamina, o un heterociclo que contiene nitrógeno seleccionado del grupo que consiste de piridina no sustituida o

sustituida y pirazina no sustituida o sustituida.



A



B

en donde PG_1 representa el residuo orgánico del agente de protección, PG_2 representa el residuo orgánico del agente de acilación, y R representa un grupo arilo simple o sustituido o un grupo heterocíclico.

Más específicamente, se disolvió una cantidad seleccionada de un compuesto 10-deacetilbacatina III representada por la fórmula (B) en un solvente que comprende un compuesto que contiene nitrógeno. Es deseable que el compuesto que contiene nitrógeno sea anhidro. Después, se introdujo una amina secundaria a esta solución, seguido por la adición secuencial de un agente de protección y un agente de acilación. En este método se prefiere que se utilicen 0.5 ml de un compuesto que tiene nitrógeno parta cada 0.1 g del compuesto 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B). También se prefiere que se utilicen 2 equivalentes del agente de protección con base en la cantidad del compuesto 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B). Cuando se utilizan menos de aproximadamente 2 equivalentes del agente de protección, la protección C-7 podría no completarse. Cuando se utilizan más de 2 equivalentes del agente de protección, los productos multi-protegidos podrían observarse. La cantidad de la amina secundaria es preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 equivalentes con base en la cantidad del compuesto 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B), y la cantidad del agente de acilación está preferiblemente en la escala de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 equivalentes con base en el compuesto 10-

deacetilbacatina III representado por la fórmula (B). Se prefiere utilizar alrededor de 6 equivalente de la amina secundaria y alrededor de 15 equivalentes del agente de acilación. La cantidad del agente de acilación utilizada se puede incrementar hasta aproximadamente 20 equivalentes sin la formación de productos laterales.

Un experto en la técnica sabrá como agregar, según sea necesario un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano, éter, 1,2-dimetoxietano y dioxano.

La reacción da excelentes rendimientos con un mínimo de 95% de rendimiento para la trietilsililación de la posición C-7 y de un 90-95% de rendimiento para la acilación del hidroxilo C-10.

Un agente de protección adecuado es un compuesto de organosilano. Ejemplos de agentes protectores incluyen compuestos de organosilano representados por la fórmula $(R'')_3SiX$, en donde las R" pueden ser iguales o diferentes y cada una independientemente representa metilo, etilo, normal-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o ter-butilo, y X representa un grupo saliente. Preferiblemente, el grupo saliente representado por X es un átomo de halógeno, tosilato, mesilato, o trifluorometansulfonato. El agente de protección es preferiblemente cloruros de trialquilsililo, tosilatos de trialquilsililo, mesilatos de trialquilsililo y trifluoromentansulfonatos de trialquilsililo y más preferiblemente clorotrietilsilano

Ejemplos del agente de acilación preferiblemente incluyen haluros de acilo y anhídridos de acilo. Más preferible, el agente de acilación es cloruro de acetilo o anhídrido acético. Más preferible, el agente de acilación es anhídrido acético.

PG_1 es preferiblemente trialquilsililo. El grupo alquilo es igual o diferente y selecciona de metilo, etilo, propilo o butilo, en donde la porción de propilo representa propilo o isopropilo normal, y la porción de butilo representa butilo normal, butilo secundario, butilo terciario o isobutilo. PG_2 es preferiblemente acilo. Más preferiblemente, PG_1 es trietilsililo y PG_2 es acetilo.

Ejemplo de la amina secundaria incluyen imidazol e imidazoles sustituidos.

Preferiblemente, la amina secundaria es imidazol. Con base en las enseñanzas de la presente invención, un experto en la técnica también puede utilizar otras aminas secundarias tales como pirazol, triazol, o tetrazol no sustituidos o sustituidos.

Ejemplos del compuesto que contienen nitrógeno incluyen trialquilamina y un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como piridina no sustituido o sustituida o pirazina no sustituida o sustituida.

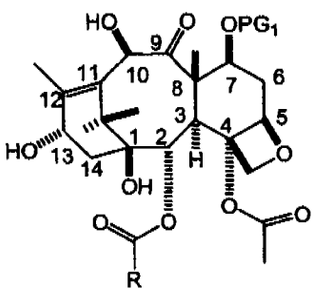
En la trialquilamina, el grupo alquilo puede ser igual o diferente y se selecciona de metilo, etilo, propilo o butilo, en donde el propilo puede ser propilo o isopropilo normal y el grupo butilo puede ser butilo normal, sec-butilo, ter-butilo o iso-butilo.

Ejemplos de trialquilaminas adecuadas incluyen trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, tri-n-propilamina y tri-n-butilamina.

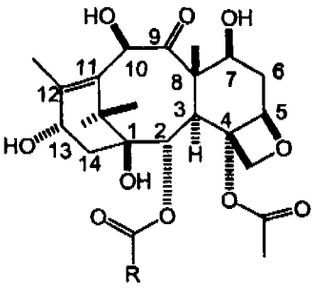
Ejemplos de heterociclos que contienen nitrógeno adecuados incluyen piridina no sustituida o sustituida tal como 2-picolina, 3-picolina y 4-picolina y pirazina no sustituida o sustituida, tal como metilpirazina.

Preferiblemente, el compuesto que contiene nitrógeno es piridina.

La presente invención también provee un procedimiento para sintetizar el compuesto 10-deacetilbacatina III C-7 protegido representado por la fórmula (C), que comprende reaccionar un compuesto de 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B) con un agente de protección en la presencia de una amina secundaria y un compuesto que contiene nitrógeno seleccionado de trialquilamina (por ejemplo trietilamina) o un heterociclo que contiene nitrógeno seleccionado del grupo que consiste de piridina no sustituida y sustituida o pirazina no sustituida o sustituida,



C



B

en donde PG_1 representa el residuo orgánico del agente de protección, y R representa un grupo arilo simple o sustituido o un grupo heterocíclico.

Más específicamente, se disolvió una cantidad seleccionada de un compuesto de 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B) en un solvente que comprende un compuesto que contiene nitrógeno. Es deseable que el compuesto que contiene nitrógeno sea anhidro. Después, se introdujo una amina secundaria a esta solución, seguido por la adición un agente de protección y un agente de protección. En este método se prefiere que se utilicen 0.5 ml de un compuesto que tiene nitrógeno para cada 0.1 g del compuesto 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B). También se prefiere que se utilicen 2 equivalentes del agente de protección con base en la cantidad del compuesto 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B). Cuando se utilizan menos de aproximadamente 2 equivalentes del agente de protección, la protección C-7 podría no completarse. Cuando se utilizan más de 2 equivalentes del agente de protección, los productos multi-protegidos podrían observarse. La cantidad de la amina secundaria es preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 equivalentes con base en la cantidad del compuesto 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B). Se prefiere utilizar alrededor de 6 equivalentes de la amina secundaria.

Un experto en la técnica sabrá como agregar, según sea necesario un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano, éter, 1,2-dimetoxietano o dioxano.

Un agente de protección adecuado es un compuesto de organosilano. Ejemplos de agentes protectores incluyen compuestos de organosilano representados por la fórmula $(R'')_3SiX$, en donde las R" pueden ser iguales o diferentes y cada una independientemente representa metilo, etilo, normal-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o ter-butilo, y X representa un grupo saliente. Preferiblemente, el grupo saliente representado por X es un átomo de halógeno, tosilato, mesilato, o trifluorometansulfonato. El agente de protección es preferiblemente cloruro de trialquilsililo, tosilato de trialquilsililo, mesilato de trialquilsililo y trifluoromentansulfonato de trialquilsililo y más preferiblemente

clorotrietilsilano

Ejemplos de la amina secundaria incluyen imidazol e imidazoles sustituidos. Preferiblemente, la amina secundaria es imidazol. Con base en las enseñanzas de la presente invención, un experto en la técnica también puede utilizar otras aminas secundarias tales como pirazol, triazol, o tetrazol no sustituidos o sustituidos.

Ejemplos del compuesto que contienen nitrógeno incluyen trialquilamina y un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como piridina no sustituido o sustituida o pirazina no sustituida o sustituida.

En la trialquilamina, el grupo alquilo puede ser igual o diferente y se selecciona de metilo, etilo, propilo o butilo, en donde el grupo propilo puede ser propilo o isopropilo normal y el grupo butilo puede ser butilo normal, sec-butilo, ter-butilo o iso-butilo.

Ejemplos de trialquilaminas adecuadas incluyen trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, tri-n-propilamina y tri-n-butilamina.

Ejemplos de heterociclos que contienen nitrógeno adecuados incluyen piridina no sustituida o sustituida tal como 2-picolina, 3-picolina y 4-picolina y pirazina no sustituida o sustituida, tal como metilpirazina.

Preferiblemente, el compuesto que contiene nitrógeno es piridina.

La presente invención también se describe en los siguientes ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada a esto. A menos que se especifique otra cosa, todos los porcentajes y proporciones descritos aquí son en moles con base en la cantidad del compuesto de 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B).

Todas las referencias aquí y los ejemplos que siguen están incorporados expresamente por referencia en su totalidad.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1 Síntesis de 7-trietilsililbacatina III (5a, Figura 3)

Se disolvió 10-deacetilbacatina III (3a) (0.1 g, 0.18 mmoles) en 0.5 ml de piridina a aproximadamente 20 a 25°C. No se utilizó una atmósfera de argón con nitrógeno. Se agregó imidazol (0.074 g, 1.08 mmoles) a la mezcla de reacción a aproximadamente 20 a 25°C, seguido por una adición por goteo de clorotrietilsilano (0.06 ml, 0.36 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a aproximadamente 20 a 25°C, y después se trató con anhídrido acético (0.37 ml, 3.9 mmoles). La reacción se completó en 4 horas para dar el producto deseado (5a).

EJEMPLO 2 Síntesis de 7-trietilsilil-2-debenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)bacatina III (5b, Figura 3)

Se trató una solución de 2-debenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-deacetilbacatina III (3b) (1.50 g, 2.48 mmoles) en 7 ml de piridina con imidazol (0.675 g, 9.93 mmoles), seguido por clorotrietilsilano (0.830 ml, 4.97 mmoles). La mezcla se dejó en agitación a aproximadamente 20 a 25°C, y el avance de la reacción se monitoreo a través de TLC (60%) de acetato de etilo en hexano). Después de 15 minutos, la mono-protección se completó y se introdujo anhídrido acético (9.2 ml, 97.6 mmoles) en la reacción. El avance de la reacción después se monitoreó a través de TLC (30% de acetato de etilo en cloruro de metileno), y se encontró que se completó en 5 horas a aproximadamente 20 a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con 40 ml de acetato de etilo, y se lavó con 25 ml de agua, seguido por 25 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó sobre una columna de gel de sílice, utilizando 30% de acetato de etilo en cloruro de metileno como eluyente para dar el producto deseado (5b) como un sólido blanco (1.25 g, 71% de rendimiento): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.55 (m, 6 H), 0.91 (t, J = 8.0 Hz, 9 H), 1.06 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 1.72 (m, 1 H), 1.86 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.22 (m, 3H), 2.49 (m, 1 H), 2.61 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.81 (d, J= 7.1 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.28 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 4.31 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 4.44 (dd, J= 6.4, 10.4 Hz, 1 H), 4.84 (br t, 1 H), 4.91 (d, J= 8.6 Hz, 1

H), 5.61 (d, J= 6.4 Hz, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 6.93 (d, J= 9.2 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J= 9.2, 3.2 Hz, 1 H), y 7.37 (d, J= 3.2 Hz 1 H). Espectro de masa: m/z para $C_{39}H_{56}O_{13}SiNa^+$: calculado: 783.35; encontrado: 783.36.

EJEMPLO 3 Síntesis de 7-trietilsilil-2-debenzoil-2-(3-metoxibenzoil)bacatina (5d, Figura 3)

A una solución de 2-debenzoil-2-(3-metoxibenzoil)-10-deacetilbacatina III) (3d, 222 mg, 0.39 mmoles) en 1.5 ml de piridina se agregó imidazol (105 mg, 1.55 mmoles) seguido por clorotrietilsilano (0.129 ml, 0.77 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente, y el avance de la reacción se monitoreó a través de análisis TLC (60% de acetato de etilo en hexano). Después de 5 minutos, se completó la mono-protección, y se introdujo anhídrido acético (0.78 ml, 7.73 mmoles) a la reacción. El avance de la reacción después se monitoreó a través de TLC (30% de acetato de etilo en diclorometano) y se encontró que se completó en 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de acetato de etilo, se lavó con 5 ml de agua, después 5 ml de salmuera y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó a través de TLC de preparación sobre gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo en diclorometano (v/v) como eluyente para dar 5d como un sólido blanco (219 mg, 78% de rendimiento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.57 (m, 6 H), 0.92 (m, 9 H), 1.03 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.86 (m, 1 H), 2.168 (s, 3 H), 2.174 (s, 3 H), 2.24 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.52 (m, 1 H), 3.87 (m, 3 H), 4.13 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 4.33 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 4.48 (dd, J= 6.8, 10.4 Hz, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.95 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 5.61 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.37 (t, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.69 (dd, J= 1.2, 8.0 Hz, 1 H). 13C NMR ($CDCl_3$) 5.6, 7.0, 10.2, 15.2, 20.4, 21.2, 23.0, 27.1, 37.6, 38.7, 43.1, 47.6, 55.7, 59.0, 68.2, 72.7, 75.1, 76.1, 76.8, 79.0, 81.2, 84.5, 115.0, 120.3, 122.8, 129.9, 131.0, 132.9, 144.4, 160.0, 167.2, 169.7, 171.0, 202.6. δ m/z MS para $C_{38}H_{54}O_{12}SiNa^+$: calculado: 753.3; se encontró: 753.2.

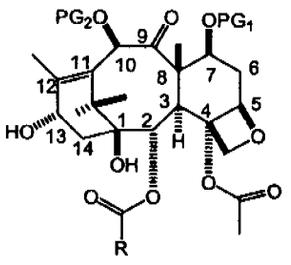
EJEMPLO 4 Síntesis de 7-trietilsililoxi-2-debenzoil-2-(3-furoil)-bacatina III (9, Figura 4b)

Se agregó por goteo 2 equivalentes de cloroetilsilano a una mezcla de 2-debenzoil-2-(3-furoil)-10-deacetilbacatina III (8, 1 equivalente) y 6 equivalentes de imidazol, en piridina. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual se completó. Se agregaron por goteo 20 equivalentes de anhídrido acético a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, el produjo se extrajo en acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua, solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró al vacado. El material crudo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 10% de acetato de etilo/diclorometano (v/v) para dar el producto 9 deseado. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.58 (m, 6H), 0.92 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.64 (s, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.21 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 3.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 6.8, 10.4 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.96 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J - 0.8, 1.6 Hz, 1H). 13C NMR ($CDCl_3$) δ 5.5, 6.9, 10.1, 15.2, 20.2, 21.1, 22.9, 27.0, 37.4, 38.3, 42.9, 47.4, 58.8, 68.1, 72.5, 74.3, 75.9, 76.8, 78.9, 81.1, 84.4, 110.0, 119.2, 132.8, 144.1, 144.3, 148.8, 163.7, 169.6, 170.9, 202.3. m/z MS para $C_{35}H_{50}O_{12}SiNa^+$: calculado: 713.3; se encontró: 713.1

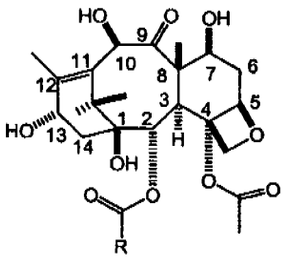
35
14

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para sintetizar un compuesto representado por la fórmula (A) que comprende hacer reaccionar un compuesto de 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B) con un agente de protección y un agente de acilación en la presencia de una amina secundaria y un compuesto que contiene nitrógeno seleccionado de una trialquilamina o un heterociclo que contiene nitrógeno seleccionado del grupo que consiste de piridina no sustituida o sustituida y pirazina no sustituida o sustituida,



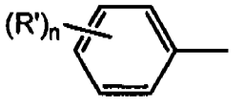
A



B

en donde PG_1 representa el residuo orgánico del agente de protección, PG_2 representa el residuo orgánico del agente de acilación, y R representa un grupo arilo simple o sustituido o un grupo heterocíclico.

2. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo arilo es un grupo representado por la siguiente fórmula:



en donde R' puede ser igual o diferente y cada uno representa H, un grupo de extracción de electrón o un grupo donador de electrón, y n representa 0 o un entero de 1 a 3.

3. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo arilo representado por R es fenilo o fenilo sustituido.

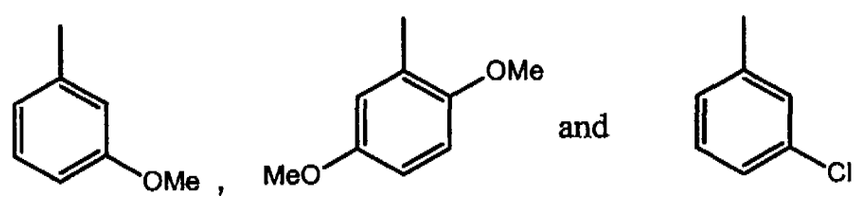
4. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado por el grupo de extracción de electrón se selecciona del grupo que consiste de –F, $-NO_2$, -CN, -C1, $-CHF_2$ y $-CF_3$.

5. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el grupo donador de electrón se selecciona del grupo que consiste de $-NR_7R_8$ y $-OR_9$, en donde R_7 y R_8 son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, o un grupo arilo no sustituido o sustituido que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y R_9 representa un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un grupo alquilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

6. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado por R' representa $-OCH_3$ o cloro.

7. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo arilo representado por R se selecciona del grupo que consiste de metoxifenilo, dimetoxifenilo y clorofenilo.

8. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo arilo representado por R se selecciona del grupo que consiste de la siguiente fórmula:



9. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque R_7 y R_8 son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alquilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 4 átomos de carbono.

10. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque

R_7 y R_8 son iguales y representan un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, o un grupo arilo no sustituido o sustituido que tiene de 6 a 10 átomos de carbono.

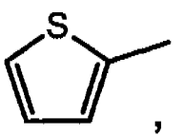
11. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado por que $-NR_7R_8$ se selecciona del grupo que consiste de dimetilamino, dietilamino, dipropilamino y dibutilamino, en donde la porción de propilo representa propilo o isopropilo normal, y la porción de butilo representa butilo normal, butilo secundario, butilo terciario o isobutilo.

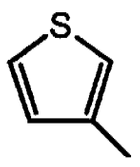
12. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo heterocíclico representado por R es un anillo de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno, y azufre.

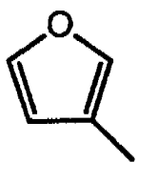
13. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo heterocíclico representado por R se selecciona del grupo que consiste de furilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y oxazolilo.

14. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo heterocíclico representado por R se selecciona de tienilo o furilo.

15. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo heterocíclico representado por R se selecciona de la siguiente fórmula:



,


or


.

16. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque PG_1 es trialquilsililo.

17. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque PG_2 es acilo.

18. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 16 o 17, caracterizado

porque PG_1 es trietilsililo y PG_2 es acetilo.

19. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de protección es un compuesto de organosilano.

20. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de protección es un compuesto de organosilano representado por la fórmula $(R'')_3SiX$, en donde las R" pueden ser iguales o diferentes y cada una independiente representa metilo, etilo, propilo normal, isopropilo o ter-butilo, y X representa un grupo saliente.

21. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque el grupo saliente representado por X se selecciona del grupo consiste de un átomo de halógeno, tosilato, mesilato, y triflurometansulfonato.

22. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de protección es clorotrietilsilano.

23. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de acilación se selecciona del grupo que consiste de haluros de acilo y anhídridos de acilo.

24. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de acilación se selecciona del grupo que consiste de cloruro de acetilo y anhídrido acético.

25. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado por el agente de acilación es anhídrido acético.

26. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la amina secundaria es un imidazol sustituido.

27. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la amina secundaria es imidazol.

28. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto que contiene nitrógeno es un heterociclo que contiene nitrógeno

seleccionado del grupo que consiste de piridina, 2-picolina, 3-picolina, 4-picolina, pirazina y metilpirazina o una trialquilamina seleccionada del grupo que consiste de trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, tri-n-propilamina, y tri-n-butilamina.

29. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto que contiene nitrógeno es piridina o trietilamina.

30. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto que contiene nitrógeno es anhidro.

31. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad del agente protector es de aproximadamente 2 equivalentes con base en la cantidad del compuesto 10-deacetilbacatina III representada por la fórmula (B).

32. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad del agente de acilación está en la escala de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 equivalentes con base en la cantidad del compuesto 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B).

33. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad del la amina secundaria es de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 equivalentes con base en la cantidad del compuesto 10-deacetilbacatina III representado por (B).

34. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad del compuesto que contiene nitrógeno es de aproximadamente 0.5 ml por 0.1 g del compuesto 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B).

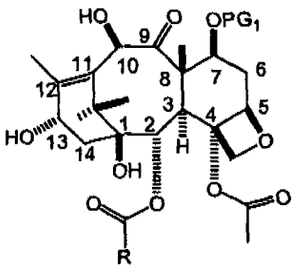
35. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el procedimiento se lleva a cabo a temperatura ambiente.

36. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el procedimiento se lleva a cabo en una atmósfera seca.

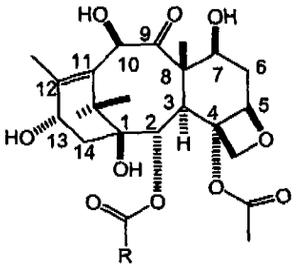
37. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el procedimiento se lleva a cabo a atmósfera ambiente.

38. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el procedimiento sustancialmente se completa en menos de aproximadamente 5 horas.

39. Un procedimiento para sintetizar un compuesto representado por la fórmula (C), que comprende hacer reaccionar un compuesto 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B) con un agente de protección en la presencia de una amina secundaria y compuesto que contiene nitrógeno seleccionado de una trialquilamina o un heterociclo que contiene nitrógeno seleccionado del grupo que consiste de piridina no sustituida o sustituida y pirazina no sustituida o sustituida,



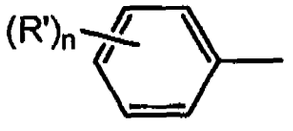
C



B

en donde PG_1 representa el residuo orgánico del agente de protección y R representa un grupo arilo simple o sustituido o un grupo heterocíclico.

40. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el grupo arilo representado por R es un grupo representado por la siguiente fórmula:



en donde las R' pueden ser iguales o diferentes y cada una representa H, un grupo de extracción de electrón o un grupo de donación electrón, y n representa 0 o un entero de 1 a 3.

41. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el grupo arilo representado por R es fenilo o fenilo sustituido.

42. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque

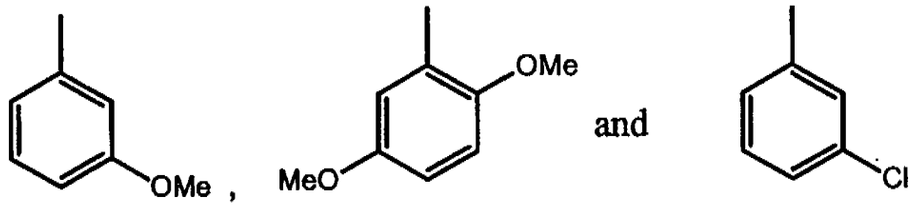
el grupo de extracción de electrón se selecciona del grupo que consiste de –F, -NO_2, -CN, -C1, -CHF_2 y –CF_3.

43. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque el grupo donador de electrón se selecciona del grupo que consiste de –NR_7R_8 y –OR_9, en donde R_7 y R_8 son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, o un grupo arilo no sustituido o sustituido que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y R_9 representa un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un grupo alquilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

44. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque R' representa –OCH_3 o cloro.

45. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el grupo arilo representado por R se selecciona del grupo que consiste de metoxifenilo, dimetoxifenilo y clorofenilo.

46. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el grupo arilo representado por R se selecciona del grupo que consiste de la siguiente fórmula:



47. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado por que R_7 y R_8 son iguales o diferentes y cada una representa un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alquilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 4 átomos de carbono.

48. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque

R_7 y R_8 son iguales y representan un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, o un grupo arilo no sustituido o sustituido que tiene de 6 a 10 átomos de carbono.

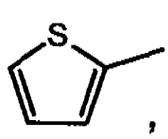
49. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque $-NR_7R_8$ se selecciona del grupo que consiste de dimetilamino, dietilamino, dipropilamino y dibutilamino, en donde la porción de propilo representa propilo o isopropilo normal, y la porción de butilo representa butilo normal, butilo secundario, butilo terciario o isobutilo.

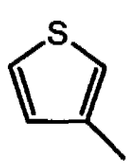
50. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el grupo heterocíclico representado por R es un anillo de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno, y azufre.

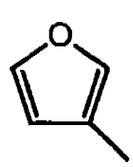
51. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el grupo heterocíclico representado por R se selecciona del grupo que consiste de furilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y oxazolilo.

52. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el grupo heterocíclico representado por R se selecciona de tienilo o furilo.

53. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el grupo heterocíclico representado por R se selecciona de la siguiente fórmula:



,


or


.

54. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque PG_1 es trialquilsililo.

55. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el agente de protección es un compuesto de organosilano.

56. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado por el agente de protección es un compuesto de organosilano representado por la fórmula $(R'')_3SiX$, en donde las R" pueden ser iguales o diferentes y cada una independiente representa metilo, etilo, propilo normal, isopropilo o ter-butilo, y X representa un grupo saliente.

57. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 56, caracterizado porque el grupo saliente representado por X se selecciona del grupo que consiste de un átomo de halógeno, tosilato, mesilato, y trifluromet ansulfonato.

58. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el agente de protección es clorotrietilsilano.

59. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque la amina secundaria es un imidazol sustituido.

60. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque la amina secundaria es imidazol.

61. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el compuesto que contiene nitrógeno es un heterociclo que contiene nitrógeno seleccionado del grupo que consiste de piridina, 2-picolina, 3-picolina, 4-picolina, pirazina y metilpirazina o una trialquilamina selecciona del grupo que consiste de trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, tri-n-propilamina, y tri-n-butilamina.

62. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el compuesto que contiene nitrógeno es piridina o trietilamina.

63. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el compuesto que contiene nitrógeno es anhidro.

64. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el procedimiento se lleva a cabo a temperatura ambiente.

65. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el procedimiento se lleva a cabo en una atmósfera seca.

66. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el procedimiento se lleva a cabo a atmósfera ambiente.

67. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el procedimiento se completa sustancialmente en menos de aproximadamente 20 minutos.

68. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque la cantidad del agente de protección es de aproximadamente 2 equivalentes con base en la cantidad del compuesto 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B).

69. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque la cantidad de la amina secundaria es de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 equivalentes con base en la cantidad del compuesto 10-deacetilbacatina III representado por (B).

45
44

RESUMEN

Un proceso para sintetizar un compuesto de la bacatina III C-7 protegido representado por la fórmula (A), que comprende reaccionar un compuesto de 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B) con un agente de protección y un agente de acilación en la presencia de una amina secundaria y un compuesto que contiene nitrógeno. También, un procedimiento para sintetizar un compuesto de 10-deacetilbacatina III C-7 protegido representado por la fórmula (C), que comprende reaccionar un compuesto de 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B) con un agente de protección en la presencia de una amina secundaria y compuesto que contiene nitrógeno. En ambos procedimientos el compuesto que contiene nitrógeno se selecciona de un heterociclo que contiene nitrógeno o una tiralquilamina. Cuando se selecciona el heterociclo que contiene nitrógeno, puede ser una piridina no sustituida o sustituida, o una pirazina no sustituida o sustituida. Cuando se selecciona una trialquilamina, puede ser, por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina. (A, B, C) en donde PG_1 representa el residuo orgánico del agente de protección, PG_2 representa el residuo orgánico del agente de acilación, y R representa un grupo arilo simple o sustituido o un grupo heterocíclico.

FIGURA 1.-

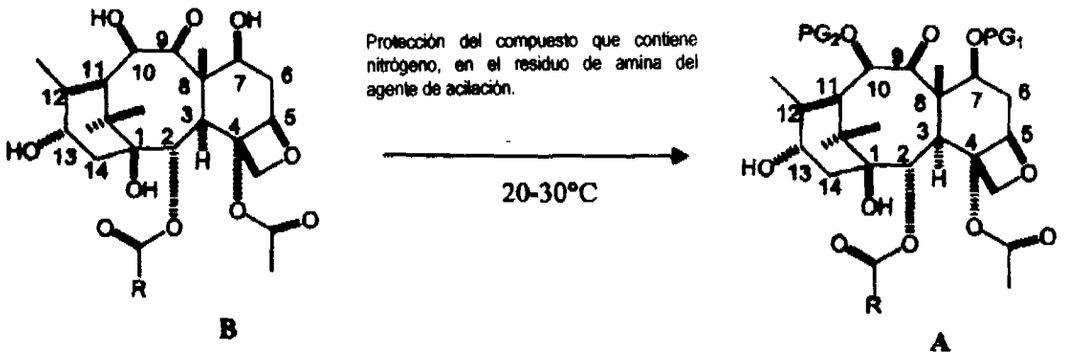
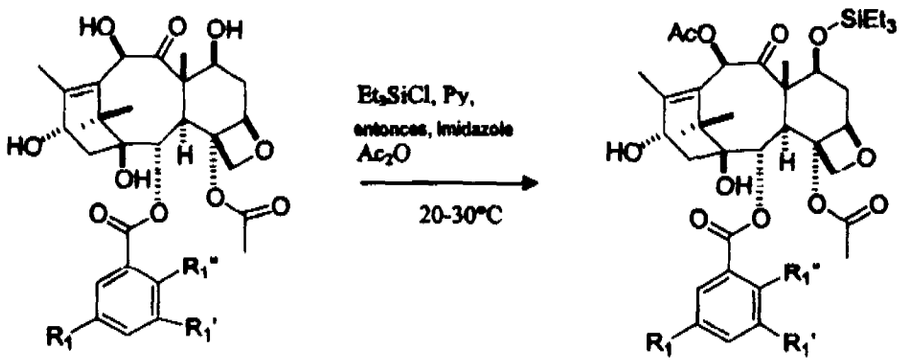

Protección del compuesto que contiene nitrógeno, en el residuo de amina del agente de acilación.
20-30°C
B
A

FIGURA 2.-

Protección del compuesto que contiene nitrógeno, en el residuo de amina.
20-30°C
B
C

FIGURA 3.-

Conversión de los compuestos 10-deacetilbacatina III (3a-d) dentro de los compuestos de 7-trietilsililbacatina III (5-d)



3a-d

3a: R_1, R_1', R_1'' = H
3b: R_1 = OMe, R_1' = H, R_1'' = OMe
3c: R_1 = H, R_1' = Cl, R_1'' = H
3d: R_1 = H, R_1' = OMe, R_1'' = H

5a-d

5a: R_1, R_1', R_1'' = H
5b: R_1 = OMe, R_1' = H, R_1'' = OMe
5c: R_1 = H, R_1' = Cl, R_1'' = H
5d: R_1 = H, R_1' = OMe, R_1'' = H

FIGURA 4a.-

Síntesis de 7-trietilsilil-2-debenzoil-2-(2-tiofenoil)bacatina III (7)

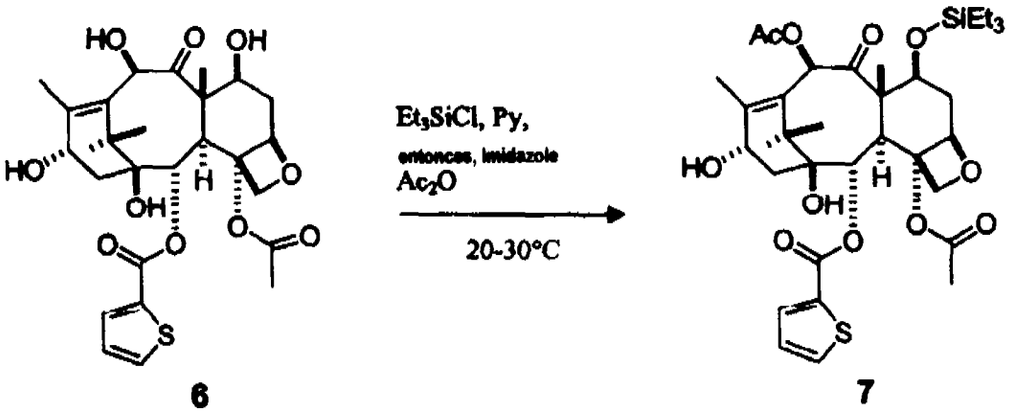


FIGURA 4b.-

Síntesis de 7-trietilsilil-2-debenzoil-2-(3-furoil)bacatina III (9)

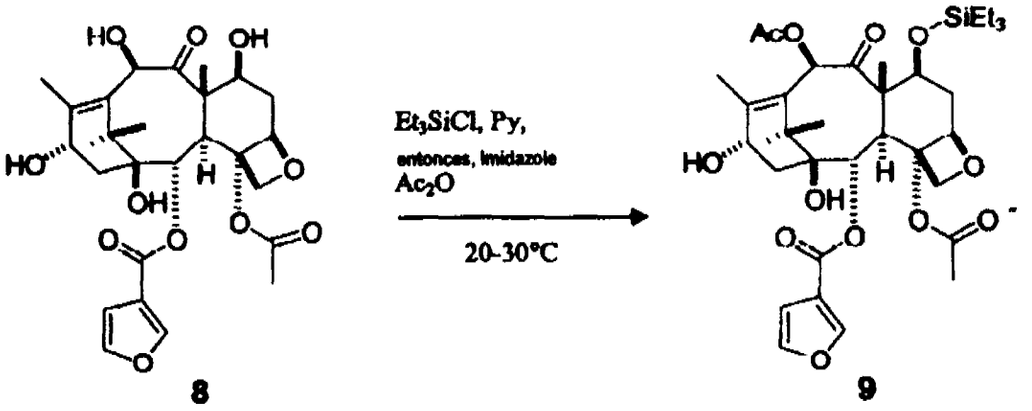
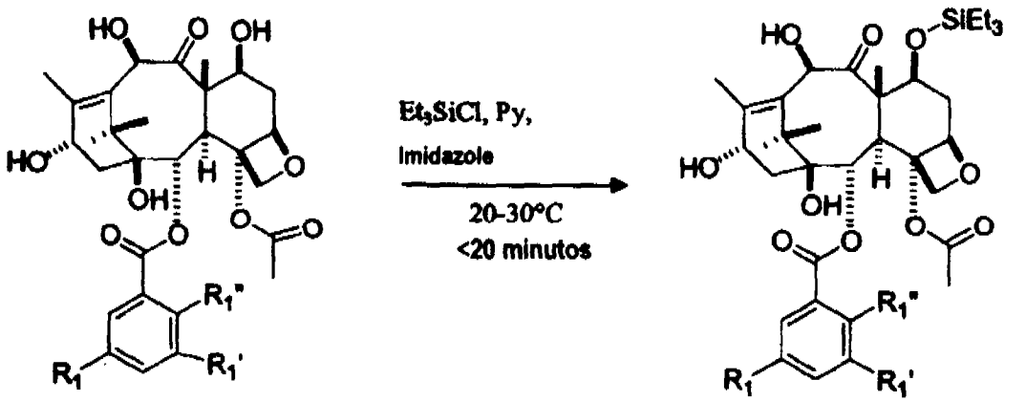


FIGURA 5.-

Conversión de 10-deacetilbacatina III y derivados (3a-d) al compuesto 7-trietilsilil-10-deacetilbacatina III y sus derivados (3e-h).



3a: R_1, R_1', R_1'' = H
3b: R_1 = OMe, R_1' = H, R_1'' = OMe
3c: R_1 = H, R_1' = Cl, R_1'' = H
3d: R_1 = H, R_1' = OMe, R_1'' = H

3e: R_1, R_1', R_1'' = H
3f: R_1 = OMe, R_1' = H, R_1'' = OMe
3g: R_1 = H, R_1' = Cl, R_1'' = H
3h: R_1 = H, R_1' = OMe, R_1'' = H

FIGURA 6a.-

Síntesis de 7-trietilsilil-2-debenzoil-2-(2-tiofenoil)-10-deacetilbacatina III (7a)

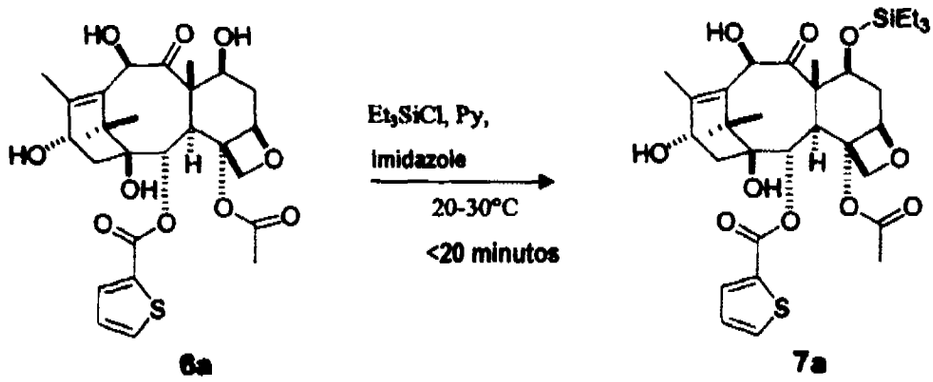
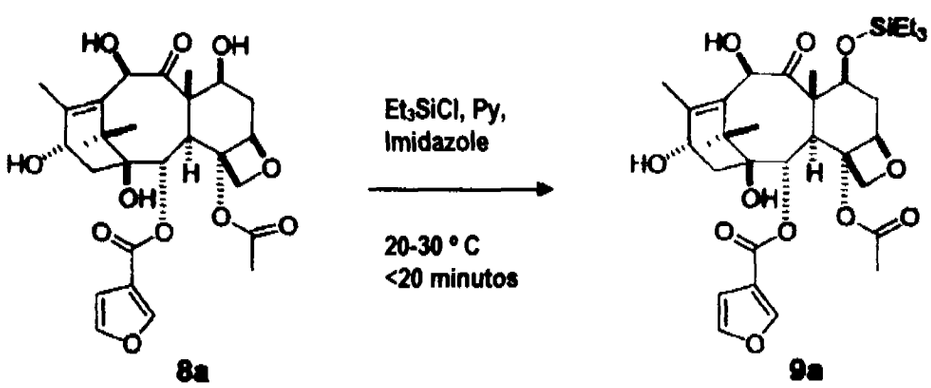
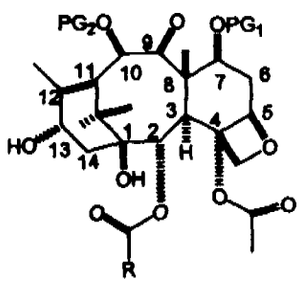


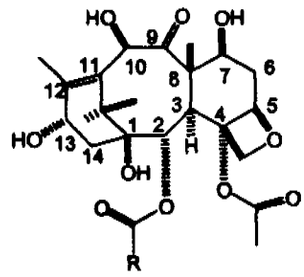
FIGURA 6b.-

Síntesis de 7-trietilsilil-2-debenzoil-2-(3-furoil)-10-deacetilbacatina III (9a)

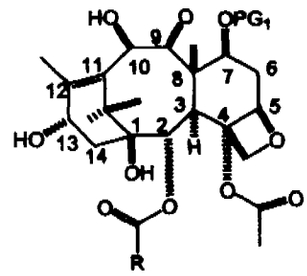




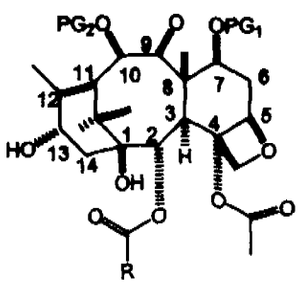
A



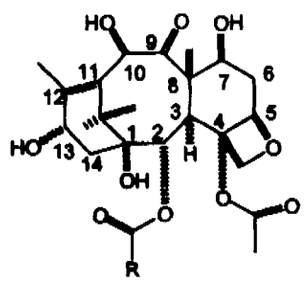
B



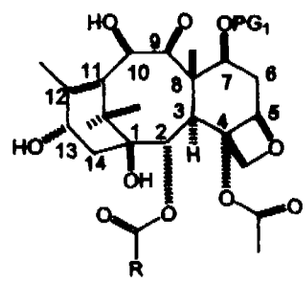
C



A



B



C

52

53
52

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCIÓN ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: **26 DE OCTUBRE DE 2.006**
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **IMMUNOGEN, INC.**

(72) Inventor(es) **Erkan BALOGLU**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
ESTADOUNIDENSE	**60/570,834**	**14/05/2004**	**ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**

(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **11/05/2005**
No. de solicitud: **PCT/US2005/016497**

(87) Publicación internacional
Fecha: **01/12/2005**
N° publicación: **WO 2005/113528**

(54) Titulo: **UN MÉTODO FÁCIL PARA SINTETIZAR COMPUESTOS DE BACATINA III**

53

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCIÓN ___ PCT X MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: **26 DE OCTUBRE DE 2.006**

(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **IMMUNOGEN, INC.**

(72) Inventor(es) **Erkan BALOGLU**

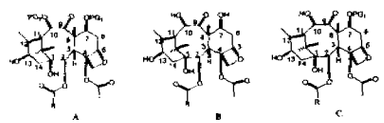
(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad	(31) *No. Priodidad*	32) *Fecha*	(33) *País*
ESTADOUNIDENSE	**60/570,834**	**14/05/2004**	**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **11/05/2005**
No. de solicitud: **PCT/US2005/016497**

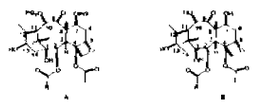
(87) Publicación internacional:
Fecha: **01/12/2005**
No. Publicación: **WO 2005/113528**



(54) Título: **UN MÉTODO FÁCIL PARA SINTETIZAR COMPUESTOS DE BACATINA III**

(57) Resumen:

Un procedimiento para sintetizar un compuesto representado por la fórmula (A) que comprende hacer reaccionar un compuesto de 10-deacetilbacatina III representado por la fórmula (B) con un agente de protección y un agente de acilación en la presencia de una amina secundaria y un compuesto que contiene nitrógeno seleccionado de una trialquilamina o un heterociclo que contiene nitrógeno seleccionado del grupo que consiste de piridina no sustituida o sustituida y pirazina no sustituida o sustituida,



en donde PG_1 representa el residuo orgánico del agente de protección, PG_2 representa el residuo orgánico del agente de acilación, y R representa un grupo arilo simple o sustituido o un grupo heterocíclico.

55
54

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-108806- -00000-0000
Fec: 2006-10-26 09:41:50 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Exp: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION... Folios: 54

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 26 OCT. 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia