



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-57597

54. TÍTULO

AGENTES CITOTOXICOS QUE COMPRENDEN TAXANOS NUEVOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D493/06; C07K 16/30;
A61K 39/395; A61P 35/00

71. SOLICITANTE

AVENTIS PIERRE MA S.A.

DOMICILIO

ANTONY, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Uniquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

57

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-057597 - 00000-0000

 Factos: 2007-05-08 18:45:53 Dep. 2020 NUECREACION
 (m 11) PATENTE/IT Evt. 373 FASE NACIONAL
 Act. 411 PRESENTACION Folio: 107

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: AVENTIS PHARMA S.A. sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 20 Avenue Raymond Aron, 92160 Antony Francia Domicilio: Antony Francia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 38 11 Fax: 211 86 50 E-mail: <u>clientes@camyo.com</u> Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Michael L. MILLER 4 Maymont Drive, Framingham, Massachusetts 01701, Estados Unidos de América 2. Ravi V.J. CHARI 174 Winchester Street, Newton, Massachusetts 02461, Estados Unidos de América 3. Erkan BALOGLU. 8 Benjamin Terrace, Stoneham, Massachusetts 02180, Estados Unidos de América 4. Alain COMMERCON 1 Bis Rue Charles Floquet, F-94400 Vitry sur Seine Francia		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2005/014177</u> Fecha: <u>2 de diciembre de 2005.</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/061258 A3</u> Fecha: <u>15 de junio de 2006.</u>			
6 Título (54) <u>AGENTES CITOTÓXICOS QUE COMPRENDEN</u> <u>TAXANOS NUEVOS.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 493/08 ; C07K 16/30 ; A61K 39/395 ;</u> <u>A61P 35/00</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>EP</u>	(32) Fecha <u>7 de diciembre de 2004.</u>	(31) Número de Solicitud <u>04292898.6</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>07-42.925</u> Fecha: <u>29 de mayo de 2007</u>			

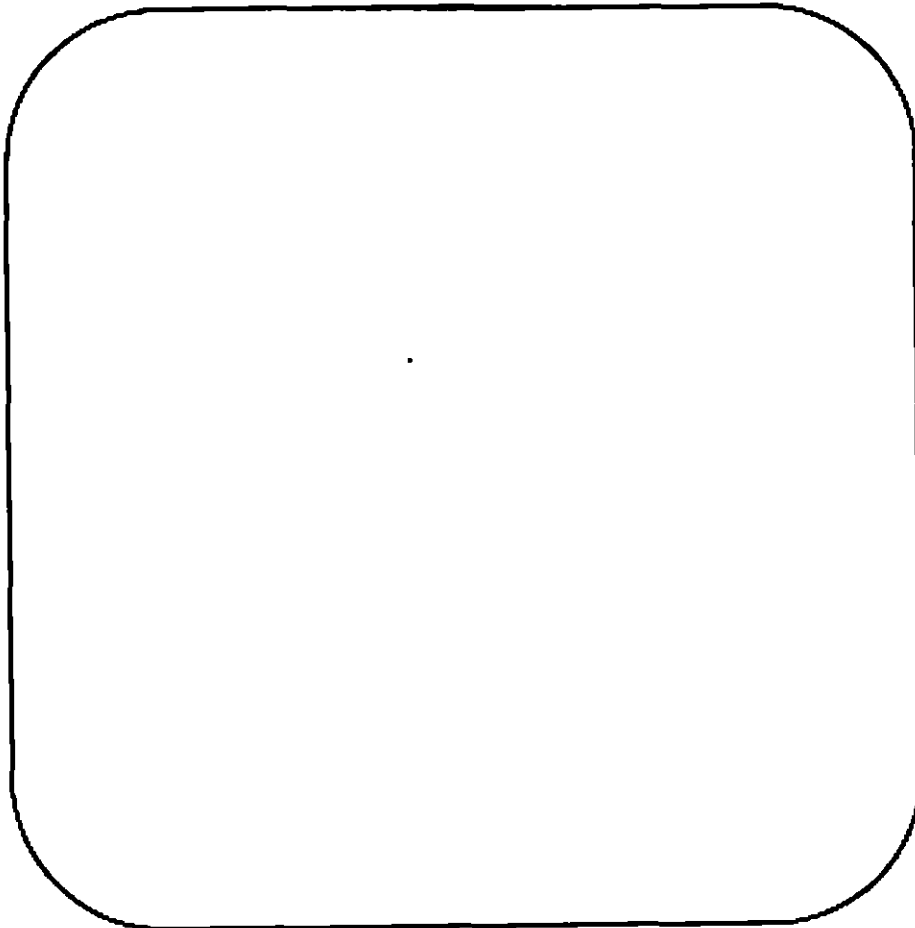
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ 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.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :



C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/081258 A3

Descripción:

Páginas 44 en el idioma original

Páginas 47 en español

Reivindicaciones: Número (s) 30

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS

BOGOTÁ SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

LA MONTE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

sucesos que la presente certificación de signatarios

a ser expedidos con arreglo a la ley firmada

Pour la Minsre et par l'abogado

AVENTIS PHARMA S.A.

résidant (s) à domicile (s) en Antony, France



Pour brevets, modèles d'utilité, dessins industriels, marques de fabrique, de service, noms commerciaux, enseignes, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, de servicio, nombres comerciales, enseñas, letreros comerciales.

REPRESENTATION ET POUVOIR

29 OCT 2000

45-46

12457
2000

par et instrument désigné à GERMAN CAVELIER, lps. 832; GONZALO FERDANDO, lps. 831; EMILIO FERRERO, lps. 3192; et LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, lps. 23555; domiciliés à Bogotà, Colombie, Carrera 4ª N° 72-35, conformément au paragraphe 1 de l'Article 543 du Code de Commerce, le premier comme principal et les autres comme suppléants, dans leur ordre, comme tous les représentants dans toutes les affaires concernant la propriété industrielle ayant la faculté de recevoir les notifications et de nommer des mandataires judiciaires ou extrajudiciaires. Le premier représentant suppléant remplacera le principal en cas d'absence ou d'empêchement temporaire ou définitif de celui-ci. La même règle sera appliquée quand il faudra que le deuxième représentant suppléant remplacera le premier, ou le troisième au deuxième. Dans ces cas, le représentant principal, ou le premier ou le deuxième suppléant dans leur cas, ou les deux, déclareront leur intention de ne pas exercer la représentation moyennant déclaration par devant Notaire Public en Colombie, ou par devant Notaire ou tout autre Fonctionnaire Public ou Consul de la Colombie à l'étranger; et s'il s'agit d'empêchement, avec le certificat respectif. Si un des notés venait à manquer définitivement, le suivant prendra sa place. Quand l'un des notés est empêché, du représentant principal, ou du deuxième ou troisième suppléant dans leur cas, aura comme suppléant le premier ou le deuxième représentant dans leur ordre, ou un ou deux autres, ou tous les cas, l'assurant par le seul fait de leur présence, à tout moment, l'exercice de la représentation par le premier ou deuxième ou troisième suppléant, dans leur ordre.

Par ailleurs je (nous) octroi (octroyons) pouvoir aux avocats ci-dessus mentionnés pour obtenir la protection de ma (notre) propriété industrielle et contre la contrefaçon d'actes de ma (notre) propriété industrielle, les deux incidents de contrefaçon (notre) représenter devant toutes entités ou personnes, une ou plusieurs juridictions; particulièrement devant celles de l'ordre administratif, contentieux-administratif et judiciaire, ainsi que devant les Tribunaux d'Arbitrage, pour tout ce qui concerne les affaires suivantes: a) l'obtention du brevets d'invention, modèles d'utilité, dessins industriels; le dépôt de marques de fabrique, collectives, défensives, de service, slogans, noms commerciaux, enseignes, et dénominations d'origine; leur renouvellement, transfert, changement de nom ou domicile, radiation volontaire, et l'enregistrement des contrats de licence; b) les actions de concurrence déloyale, protection du consommateur, opposition, radiation administrative ou judiciaire, annulation, contrefaçon, licences, la tutelle, protection des secrets industriels, et les procès civils, pénaux, administratifs ou contentieux-administratifs ayant trait à ces droits; actions et procès établis par moi (nous) ou contre moi (nous); et ci afin que pour toutes les questions mentionnées ci-dessus, ils puissent substituer ce pouvoir, transiger, concilier, admettre la fin du procès, renoncer, et ratifier les actes des agents officiels ou personnes sans mandat.

por el presente instrumento designado a GERMAN CAVELIER, lps. 832; GONZALO FERDANDO, lps. 831; EMILIO FERRERO, lps. 3192; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, lps. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad Industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente remplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de remplazar al primero, el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Consul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cuando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la contrefaçon de actos de mi (nuestro) representación ante cualesquiera entidades o personas, una o varias jurisdicciones, especialmente ante las del orden administrativo, contentioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitraje, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, letreros comerciales, nombres comerciales, enseñas; y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposición, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que provoquen o se nos provoquen. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

Je soussigné M^r Hugué PENNEC

Notaire à Paris

Certifie matériellement

la signature de

Monsieur Magali LE PENNEC

Signé la/Dado y Firmado hoy 31 octubre 2000

en Antony

Aventis Pharma S.A.
Fondé de Pouvoir

Apposée sur le présent document

AVENTIS PHARMA S.A.

Firma

Signature

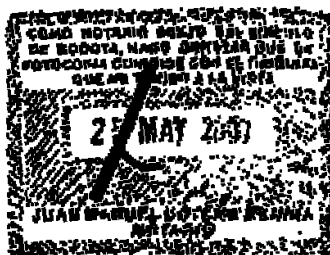
© CAVELIER ABOGADOS

WPMODE-6 MINUTA N° 12.1.1 3.2.1

Magali LE PENNEC



Handwritten text, possibly a signature or date, located in the middle left area.





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA

No. 4576
Paris, Noviembre 30 de 2000

El suscrito Cónsul General de Colombia en París, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

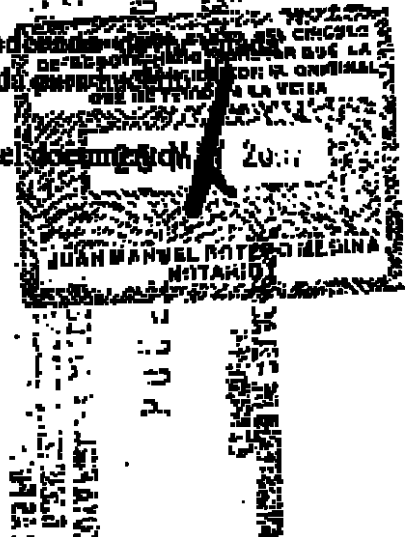
Que el señor Richard REQUENA, quien constató que la autenticación de la firma del signatario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley francesa, ejercía en la fecha las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia, y que su firma corresponde con la registrada en este Consulado;

Que la compañía AVENTIS PHARMA S.A. es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas;

Que la señora Magali LE PENNEC quien en su calidad de Apoderada, con el consentimiento de la compañía otorga al poder precedente está legal y expresamente facultada para ello;

El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Alejandro Borda Rojas
Cónsul General



Pagado Impuesto de Timbre por valor de US\$7,00 (SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Pagados Derechos Consulares por valor de US\$15 (QUINCE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Total: US\$22 (VEINTIDOS DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA).

264/00

Interpretador Oficial No.
JUAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpretador Oficial
FRANCO - ESPANOL
Cm. Minjeride No. 260991

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD POR
EL CONTENIDO DEL TEXTO
2000 DEC 12 A 10 24
JEFE DE LEGALIZACIONES
SECRETARIA DE RUMITA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

600553

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES DELEGADAS

25 MAY 2007
JUAN MANUEL GONZALEZ MEDINA
NOTARIO

6

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 264/00 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DÍA 14 DE DICIEMBRE DEL AÑO 2000 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 183849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

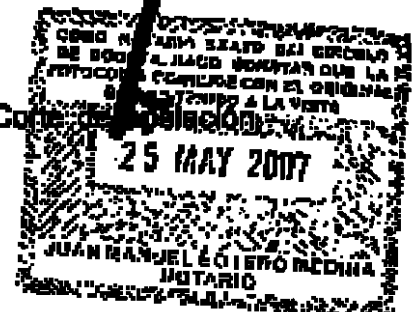
Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en francés y en español por AVENTIS PHARMA S.A. domiciliada en Antony, Francia, y otorgado a los Doctores Germán Cavalier TPA 832, Gonzalo Perdomo TPA 831, Emilio Ferrero TPA 31929 y Luz Clemencia de Paez, TPA 23555, todos domiciliados en Bogotá, Colombia, Carrera 4 No 72-35.

Dado en Antony, el 31 de octubre del 2000. Firma ilegible de Magali LE PENNEC.

Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

Legalización de la firma Magali LE PENNEC por el Señor Hervé Pommery, Notario en París. Firma del Notario.

Sello seco: Hervé Pommery – Notario asociado en París – Copia de delegación. República Francesa.



Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente certificación de firma se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Richard Requena.

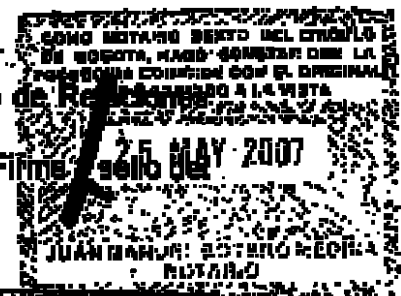
Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 29 de noviembre del año 2000, bajo el No.018302 - República Francesa 010.

Traducción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor = Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPAROL
Res. Ministeria No. 2480/91

ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en París, Francia, No.4876, del 30 de noviembre del año 2000, de la firma de Richard Requena quien desempeña las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia. Además, certifica la existencia y representación de la compañía AVENTIS PHARMA S.A. y certifica que la Señora Magali LE PENNEC desempeña el cargo de Apoderada de dicha compañía y está facultada legal y expresamente para conferir el presente poder. Sello del Consulado General de Colombia en París. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (US\$22.00). Sello y firma del Cónsul General, Alejandro Borda Rojas.

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 808555 del 12 de diciembre del año 2000. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.



Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 264/00.

Colo: 12457-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de diciembre del año 2000.

Instrucción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Impresor Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Cm. Minjucide No. 2680/97

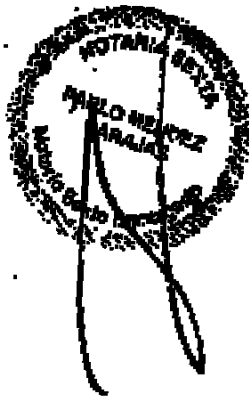
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES) FIRMAS) PUESTA(S) POR

Jean Jacques H. Loppin

IDENTIFICADOS CON C.C. No. (S)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA **15 DIC. 2000**



NOT. DE BOGOTA
CIRCULO SANTAFE DE BOGOTA

2000 DIC 18 A P.M.

JEFF. DE QUEZALZACONES
SANTAFE DE BOGOTA D.F.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TRUENO A LA MANA

25 MAY 2017

JUAN MANUEL BOGOTICOTIN
NOTARIO

ALBERTO DE ARIAS

EX-1000000

495453

CUNA EN LA MANA DE LA EL

BOGOTICOTIN DE LA MANA

LAS FIRMAS DE LA MANA

8

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-mail: cavelier@columia.net.co

EDIFICIO 958
CARRERA 4 No. 72 - 38
BOGOTÁ, COLOMBIA

TELÉFONO: (57) (1) 347-3811
TELÚX: (57) (1) 317-9291 (57) (1) 318-1995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: AVENTIS PHARMA S.A.

Poder conferido el: 31-10-2000

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 13 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros atributos faltan en este momento.

Señor Jefe,


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECIBIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL

Señor de Bogotá D. C. 09 NOV. 2000

Por el Sr. MANUEL ROTEÑO MEDINA

Nº 15612 SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

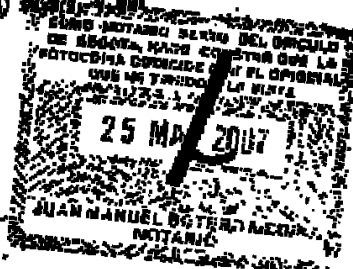
Comparación personal de German
Cabeles y Emilio
Ferreira

Quedan exhibidos la(s) C.C. 7.877.924 y 31.929
C.C. 438.019 y 4509

Y la(s) firma(s) manuscrita(s) 777 832
777 31.929

donde se declara que la(s) firma(s) son
auténticas y no se prescinde de ellas en el presente
al contenido del presente es el mismo.
En fe de lo cual se firma esta diligencia.

German



Emilio Ferreira



CYTOTOXIC AGENTS COMPRISING NEW TAXANES

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel cytotoxic agents and their therapeutic use. More specifically, the invention relates to novel cytotoxic agents comprising taxanes and their therapeutic use. These novel cytotoxic agents have therapeutic use as a result of delivering the taxanes to a specific cell population in a targeted fashion by chemically linking the taxane to a cell binding agent.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Many reports have appeared on the attempted specific targeting of tumor cells with monoclonal antibody-drug conjugates (Sela et al, in *Immunokonjugates* 189-216 (C. Vogel, ed. 1987); Ghose et al, in *Targeted Drugs* 1-22 (E. Goldberg, ed. 1983); Diener et al, in *Antibody mediated delivery systems* 1-23 (J. Rodwell, ed. 1988); Pietersz et al, in *Antibody mediated delivery systems* 25-53 (J. Rodwell, ed. 1988); Bumol et al, in *Antibody mediated delivery systems* 55-79 (J. Rodwell, ed. 1988). All references and patents cited herein are incorporated by reference.

Cytotoxic drugs such as methotrexate, daunorubicin, doxorubicin, vincristine, vinblastine, melphalan, mitomycin C, and chlorambucil have been conjugated to a variety of murine monoclonal antibodies. In some cases, the drug molecules were linked to the antibody molecules through an intermediary carrier molecule such as serum albumin (Garnett et al, 46 *Cancer Res.* 2407-2412 (1986); Ohkawa et al 23 *Cancer Immunol. Immunother.* 81-86 (1986); Endo et al, 47 *Cancer Res.* 1076-1080 (1980)), dextran (Hurwitz et al, 2 *Appl. Biochem.* 25-35 (1980); Manabi et al, 34 *Biochem. Pharmacol.* 289-291 (1985); Dillman et al, 46 *Cancer Res.* 4886-4891 (1986); Shoval et al, 65 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 8276-8280 (1988)), or polyglutamic acid (Tsukada et al, 73 *J. Natl. Canc. Inst.* 721-729 (1984); Kato et al 27 *J. Med. Chem.* 1602-1607 (1984); Tsukada et al, 52 *Br. J. Cancer* 111-116 (1985)).

A wide array of linker technologies has been employed for the preparation of such immunoconjugates and both cleavable and non-cleavable linkers have been investigated. In most cases, the full cytotoxic potential of the drugs could only be

observed, however, if the drug molecules could be released from the conjugates in unmodified form at the target site.

One of the cleavable linkers that has been employed for the preparation of antibody-drug conjugates is an acid-labile linker based on cis-succinic acid that takes advantage of the acidic environment of different intracellular compartments such as the endosomes encountered during receptor mediated endocytosis and the lysosomes. Shen and Ryser introduced this method for the preparation of conjugates of daunorubicin with macromolecular carriers (102 *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1048-1054 (1981)). Yang and Reisfeld used the same technique to conjugate daunorubicin to an anti-melanoma antibody (80 *J. Natl. Canc. Inst.* 1154-1159 (1988)). Dillman et al. also used an acid-labile linker in a similar fashion to prepare conjugates of daunorubicin with an anti-T cell antibody (48 *Cancer Res.* 6087-6102 (1988)).

An alternative approach, explored by Trouel et al. involved linking daunorubicin to an antibody via a peptide spacer arm (79 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 626-629 (1982)). This was done under the premise that free drug could be released from such a conjugate by the action of lysosomal peptidases.

In vitro cytotoxicity tests, however, have revealed that antibody-drug conjugates rarely achieved the same cytotoxic potency as the free unconjugated drugs. This suggested that mechanisms by which drug molecules are released from the antibodies are very inefficient. In the area of immunotoxins, conjugates formed via disulfide bridges between monoclonal antibodies and catalytically active protein toxins were shown to be more cytotoxic than conjugates containing other linkers. See, Lambert et al, 260 *J. Biol. Chem.* 12035-12041 (1985); Lambert et al, in *Immunotoxins* 175-209 (A. Frankel, ed. 1988); Ghetie et al, 48 *Cancer Res.* 2610-2617 (1988). This was attributed to the high intracellular concentration of glutathione contributing to the efficient cleavage of the disulfide bond between an antibody molecule and a toxin. Despite this, there are only a few reported examples of the use of disulfide bridges for the preparation of conjugates between drugs and macromolecules. Shen et al (260 *J. Biol. Chem.* 10905-10908 (1985)) described the conversion of methotrexate into a mercaptoethylamide derivative followed by conjugation with poly-D-lysine via a disulfide bond. Another report described the preparation of a conjugate of the trisulfide containing toxic drug calicheamicin with an antibody (Hinman et al., 53 *Cancer Res.* 3336-3342 (1993)).

One reason for the lack of disulfide linked antibody-drug conjugates is the unavailability of cytotoxic drugs possessing a sulfur atom containing moiety that can be readily used to link the drug to an antibody via a disulfide bridge. Furthermore, chemical modification of existing drugs is difficult without diminishing their cytotoxic potential.

Another major drawback with existing antibody-drug conjugates is their inability to deliver a sufficient concentration of drug to the target site because of the limited number of targeted antigens and the relatively moderate cytotoxicity of cancerostatic drugs like methotrexate, daunorubicin, and vincristine. In order to achieve significant cytotoxicity, linkage of a large number of drug molecules, either directly to the antibody or through a polymeric carrier molecule, becomes necessary. However, such heavily modified antibodies often display impaired binding to the target antigen and fast *in vivo* clearance from the blood stream.

In spite of the above described difficulties, useful cytotoxic agents comprising cell binding moieties and the group of cytotoxic drugs known as maytansinoids have been reported (USP 5,208,020, USP 5,416,064, and R. V. J. Chari, 31 *Advanced Drug Delivery Reviews* 89-104 (1998)). Similarly, useful cytotoxic agents comprising cell binding moieties and analogues and derivatives of the potent antitumor antibiotic CC-1065 have also been reported (USP 5,475,092 and USP 5,585,499).

Paclitaxel (Taxol), a cytotoxic natural product, and docetaxel (Taxotere), a semi-synthetic derivative, are widely used in the treatment of cancer. These compounds belong to the family of compounds called taxanes. Taxanes are mitotic spindle poisons that inhibit the depolymerization of tubulin, resulting in an increase in the rate of microtubule assembly and cell death. While docetaxel and paclitaxel are useful agents in the treatment of cancer, their antitumor activity is limited because of their non-specific toxicity towards abnormal cells.

Further, compounds like paclitaxel and docetaxel themselves are not sufficiently potent to be used in conjugates of cell binding agents. Recently, a few new docetaxel analogs with greater potency than either docetaxel or paclitaxel have been described (Ofima et al., 39, *J. Med. Chem.* 3889-3896 (1996)). However, these compounds lack a suitable functionality that allows linkage via a cleavable bond to cell binding agents.

Accordingly, a method of treating diseases with taxanes wherein their side effects are reduced without compromising their cytotoxicity is greatly needed.

US 6,436,931, US 6,372,738 and US 6,340,701 described taxanes linked by a disulfide bridge to the monoclonal antibody. Those taxanes seem to be not
5 sufficiently potent to be used.

SUMMARY OF THE INVENTION

As disclosed in a first embodiment, one object of the present invention is to provide taxanes that are highly toxic and that can still be effectively used in the treatment of many diseases.

10 Another object of the present invention is to provide novel taxanes.

These and other objects have been achieved by providing a cytotoxic agent comprising one or more taxanes linked to a cell binding agent.

In a second embodiment, the present invention provides a therapeutic composition comprising :

- 15 (A) an effective amount of one or more taxanes linked to a cell binding agent, and
(B) a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient

In a third embodiment, the present invention provides a method of killing selected cell populations comprising contacting target cells or tissue containing
20 target cells, with a cytotoxic amount of a cytotoxic agent comprising one or more taxanes linked to a cell binding agent.

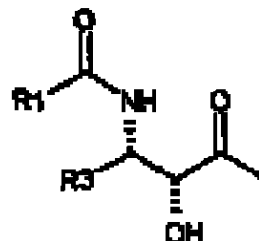
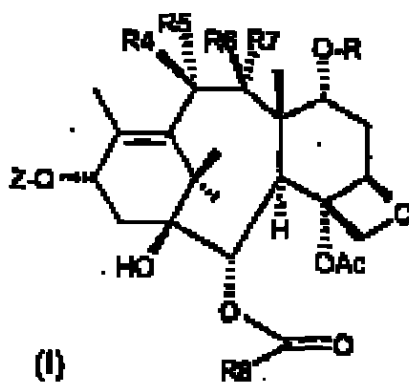
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

This invention is based on the synthesis of novel taxanes that retain high cytotoxicity and that can be effectively linked to cell binding agents. It has previously
25 been shown that the linkage of highly cytotoxic drugs to antibodies using a cleavable link, such as a disulfide bond, ensures the release of fully active drugs inside the cell, and such conjugates are cytotoxic in an antigen specific manner (US 6,340,701 ; US 6,372,738 ; US 6,436,931). However, the art reveals that it is extremely difficult to modify existing drugs without diminishing their cytotoxic potential. The disclosed
30 invention overcomes this problem by modifying the disclosed taxanes with chemical moieties. As a result, the disclosed novel taxanes preserve, and in some cases could

even enhance, the cytotoxic potency of known taxanes. The cell binding agent-taxane complexes permit the full measure of the cytotoxic action of the taxanes to be applied in a targeted fashion against unwanted cells only, therefore, avoiding side effects due to damage to non-targeted healthy cells. Thus, the invention provides
 5 useful agents for the elimination of diseased or abnormal cells that are to be killed or lysed such as tumor cells (particularly solid tumor cells).

The cytotoxic agent according to the present invention comprises one or more taxanes linked to a cell binding agent via a linking group. The linking group is part of a chemical moiety that is covalently bound to a taxane through conventional
 10 methods. In a preferred embodiment, the chemical moiety can be covalently bound to the taxane via an ester linkage.

The taxanes useful in the present invention have the formula (I) shown below:



15 Z = H or a radical of formula II

R₁ is a linker or an optionally substituted aryl or heterocyclic radical, alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, -OR₂ or a carbamate formed from any of said alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, or optionally substituted aryl or heterocyclic radical. Preferably
 20 R₁ is -OR₂ or an optionally substituted aryl or heterocyclic radical

R₂ is an alkyl radical having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, optionally substituted aryl or heterocyclic radical. Preferably R₂ is an
 25 alkyl group and more preferably a substituted alkyl group such as a tertbutyl group.

R_2 is a linker or an optionally substituted aryl or heterocyclic radical, alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms

R_4 is a linker, H, a hydroxy radical, an alkoxy, an alkenyloxy, an optionally substituted alkanoyloxy, aryloxy, alkanoyloxy, alkynoyloxy, cycloalkanoyloxy, alkoxyacetyl, alkylthioacetyl, alkylloxycarbonyloxy, cycloalkyloxy, cycloalkenyloxy, carbamoyloxy, alkylcarbamoyloxy, or dialkylcarbamoyloxy, a heterocyclic or aryl ether, ester or carbamate, or, a linear, branched, or cyclic alkyl or alkenyl ester or ether having from 1 to 10 carbon atoms or a carbamate of the formula $-OCOX$, wherein X is a nitrogen-containing heterocycle such as unsubstituted or substituted piperidino, morpholino, piperazino, N-methylpiperazino, or a carbamate of the formula $-OCONR_8R_{10}$, wherein R_8 and R_{10} are the same or different and are H, linear, branched, or cyclic alkyl having from 1 to 10 atoms or unsubstituted or substituted aryl having from 1 to 10 carbon atoms. Preferably R_4 is a linker or an alkanoyloxy radical.

R_5 or R_7 is H

R_6 is H

R_7 or R_8 and R form a bond (cyclic ether)

R_9 = optionally substituted aryl or heterocyclic radical

The present invention will be more completely described with its 3 major embodiments.

Embodiment 1: R_4 is the linker

Z = H or radical of formula II

R_1 is an optionally substituted aryl or heterocyclic radical, alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, $-OR_2$ or a carbamate formed from any of said alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, or optionally substituted aryl or heterocyclic radical

R_2 is alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, optionally substituted aryl or heterocyclic radical

Preferably, R_1 is t-butoxy, crotyl, dimethylacrylyl, isobutenyl, hexenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, imidazolyl, pyridyl, morpholino, piperidino, piperazino, oxazolyl, indolyl, benzofuranyl or benzothienyl.

More preferably, R_1 is t-butoxy, isobutenyl, crotyl, dimethylacrylyl, thienyl, thiazolyl or furyl.

R_2 is optionally substituted aryl or heterocyclic radical, alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms

Preferably, R_2 is crotyl, dimethylacrylyl, propenyl, isobutenyl, hexenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, pyridyl, oxazolyl, indolyl, benzofuranyl or benzothienyl.

More preferably, R_2 is iso-butenyl, crotyl, dimethylacrylyl, thienyl, thiazolyl, pyridyl, tert-butyl, or furyl.

R_3 is the linking group.

Suitable linking groups are well known in the art and include disulfide groups, thioether groups, acid labile groups, photolabile groups, peptidase labile groups and esterase labile groups. Preferred are disulfide groups and thioether groups.

When the linking group is a thiol- or disulfide-containing group, the side chain carrying the thiol or disulfide group can be linear or branched, aromatic or heterocyclic. One of ordinary skill in the art can readily identify suitable side chains.

Specific examples of the thiol- or disulfide-containing substituents include $-O(CR_{13}R_{14})_n(CR_{15}R_{16})_m(OCH_2CH_2)_pSZ'$, $-OOC(CR_{13}R_{14})_n(CR_{15}R_{16})_m(OCH_2CH_2)_pSZ'$, $-O(CR_{13}R_{14})_n(CR_{17}=CR_{18})(CR_{16}R_{15})_m(OCH_2CH_2)_pSZ'$, $-OOC(CR_{13}R_{14})_n(CR_{17}=CR_{18})(CR_{16}R_{15})_m(OCH_2CH_2)_pSZ'$, $-OCONR_{12}(CR_{13}R_{14})_n(CR_{15}R_{16})_m(OCH_2CH_2)_pSZ'$, $-OOC-phenyl-X'SZ'$, $-OOC-furyl-X'SZ'$, $-OOC-oxazolyl-X'SZ'$, $-OOC-thiazolyl-X'SZ'$, $-OOC-thienyl-X'SZ'$, $-OOC-imidazolyl-X'SZ'$, $-OOC-morpholino-X'SZ'$, $-OOC-piperazino-X'SZ'$, $-OOC-piperidino-X'SZ'$, and $-OOC-N-methylpiperazino-X'SZ'$, or $-OOC-N-methylpiperazino-X'SZ'$, wherein:

Z' is H, a thiol protective group or SR' .

wherein X' is a direct link or a linear alkyl or branched alkyl having from 1-10 carbon atoms or a polyethylene glycol spacer with 2 to 20 repeating ethylene oxy units;

5 R' and R₁₂ are the same or different and are linear alkyl, branched alkyl or cyclic alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, or simple or substituted aryl or heterocyclic, and R₁₂ can in addition be H,

R₁₃, R₁₄, R₁₅ and R₁₆ are the same or different and are H or a linear or branched alkyl having from 1 to 4 carbon atoms,

R₁₇ and R₁₈ are H or alkyl,

10 n is an integer of 1 to 10,

m is an integer from 1 to 10 and can also be 0,

y is an integer from 1 to 20 and can also be 0,

R₅ or R₇ is HR₆ is H

R₇ or R₈ and R form a bond (cyclic ether)

15 R₉ is an optionally substituted aryl or heterocyclic radical

Preferably, R₉ is 3-methoxyphenyl, 3-chlorophenyl, 2,5-dimethoxyphenyl, furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, imidazolyl, pyridyl, indolyl, oxazolyl, benzofuranyl or benzothienyl.

Embodiment 2: R₁ is the linker

20 Z is a radical of formula II

R₁ is the linking group.

Suitable linking groups are well known in the art and include disulfide groups, thioether groups, acid labile groups, photolabile groups, peptidase labile groups and esterase labile groups. Preferred are disulfide groups and thioether groups.

25 When the linking group is a thiol- or disulfide-containing group, the side chain carrying the thiol or disulfide group can be linear or branched, aromatic or heterocyclic. One of ordinary skill in the art can readily identify suitable side chains.

Specific examples of the thiol- or disulfide-containing substituents include

30 $-(CR_{12}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-O(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$,
 $-(CR_{12}R_{14})_m(CR_{17}=CR_{18})(CR_{19}R_{20})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-O(CR_{13}R_{14})_m$

$(CR_{17}=CR_{18})(CR_{19}R_{20})_m$ $(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-NR_{21}(CR_{22}R_{23})_n(CR_{24}R_{25})_h$
 $(OCH_2CH_2)_ySZ'$, phenyl- $X'SZ'$, furyl- $X'SZ'$, oxazolyl- $X'SZ'$, thiazolyl- $X'SZ'$, thienyl- $X'SZ'$, imidazolyl- $X'SZ'$, morpholino- $X'SZ'$, -piperazino- $X'SZ'$, piperidino- $X'SZ'$, -aryl- $X'SZ'$, -thienyl- $X'SZ'$, -thiazolyl- $X'SZ'$ and -N-methylpiperazino- $X'SZ'$,
 5 -morpholino- $X'SZ'$, -piperazino- $X'SZ'$, -piperidino- $X'SZ'$, or
 -N-methylpiperazino- $X'SZ'$, wherein:

Z' is H, a thiol protective group or SR' ,

wherein X' is a direct link or a linear alkyl or branched alkyl having from 1-10
 carbon atoms or a polyethylene glycol spacer with 2 to 20 repeating ethylene oxy
 10 units;

R'_1 and R'_{12} are the same or different and are linear alkyl, branched alkyl or
 cyclic alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, or simple or substituted aryl or
 heterocyclic, and R'_{12} can in addition be H,

R_{13} , R_{14} , R_{15} and R_{16} are the same or different and are H or a linear or
 15 branched alkyl having from 1 to 4 carbon atoms,

R_{17} and R_{18} are H or alkyl,

n is an integer of 1 to 10,

m is an integer from 1 to 10 and can also be 0,

y is an integer from 1 to 20 and can also be 0.

20 R_2 is optionally substituted aryl or heterocyclic radical, alkyl having from 1 to
 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or
 cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms

Preferably, R_2 is crotyl, dimethylacrylyl, propenyl, isobutenyl, hexenyl,
 cyclopentenyl, cyclohexenyl, furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, imidazolyl, pyridyl,
 25 oxazolyl, indolyl, benzofuranyl or benzothienyl.

More preferably, R_2 is iso-butenyl, crotyl, dimethylacrylyl, thienyl, thiazolyl,
 pyridyl, tert-butyl, or furyl.

30 R_3 is H, a hydroxy radical, an alkoxy, an alkenyloxy, an optionally substituted
 alkanoyloxy, aryloxy, alkenoyloxy, alkynoyloxy, cycloalkanoyloxy, alkoxyacetyl,
 alkylthioacetyl, alkylloxycarbonyloxy, cycloalkyloxy, cycloalkenyloxy, carbamoyloxy,
 alkylcarbamoyloxy, or dialkylcarbamoyloxy, a heterocyclic or aryl ether, ester or
 carbamate, or, a linear, branched, or cyclic alkyl or alkenyl ester or ether having from

1 to 10 carbon atoms or a carbamate of the formula $-\text{OCO}X$, wherein X is a nitrogen-containing heterocycle such as unsubstituted or substituted piperidino, morpholino, piperazino, N-methylpiperazino, or a carbamate of the formula $-\text{OCONR}_6\text{R}_7$, wherein R_6 and R_7 are the same or different and are H, linear, branched, or cyclic alkyl having from 1 to 10 atoms or simple or substituted aryl having from 5 to 10 carbon atoms;

R_6 or R_7 is H

R_6 is H

R_6 or R_7 and R form a bond (cyclic ether)

10 R_6 is an optionally substituted aryl or heterocyclic radical

Preferably, R_6 is 3-methoxyphenyl, 3-chlorophenyl, 2,5-dimethoxyphenyl, furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyridyl, indolyl, benzofuranyl or benzothienyl.

Embodiment 3: R_6 is the linker

15 Z is a radical of formula II

R_1 is an optionally substituted aryl or heterocyclic radical, alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, $-\text{OR}_2$ or a carbamate formed from any of said alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, or optionally substituted aryl or heterocyclic radical

R_2 is alkyl radical having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, optionally substituted aryl or heterocyclic radical

25 Preferably, R_1 is t-butoxy, crotyl, dimethacrylyl, isobutenyl, hexenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, imidazolyl, pyridyl, morpholino, piperidino, piperazino, oxazolyl, indolyl, benzofuranyl or benzothienyl.

More preferably, R_1 is t-butoxy, isobutenyl, crotyl, dimethacrylyl, thienyl, thiazolyl or furyl

30 R_2 is the linking group.

15

Suitable linking groups are well known in the art and include disulfide groups, thioether groups, acid labile groups, photolabile groups, peptidase labile groups and esterase labile groups. Preferred are disulfide groups and thioether groups.

When the linking group is a thiol- or disulfide-containing group, the side chain
5 carrying the thiol or disulfide group can be linear or branched, aromatic or heterocyclic. One of ordinary skill in the art can readily identify suitable side chains.

Specific examples of the thiol- or disulfide-containing substituents include
10 $\{(\text{CR}_{13}\text{R}_{14})_n(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_y\text{SZ}'$, $\{(\text{CR}_{13}\text{R}_{14})_n(\text{CR}_{17}=\text{CR}_{18})(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_m(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_y\text{SZ}'$, phenyl- $\text{X}'\text{SZ}'$, furyl- $\text{X}'\text{SZ}'$, oxazolyl- $\text{X}'\text{SZ}'$, thiazolyl- $\text{X}'\text{SZ}'$, thienyl- $\text{X}'\text{SZ}'$, imidazolyl- $\text{X}'\text{SZ}'$, wherein:

Z' is H, a thiol protective group or SR' ,

Wherein X' is a direct link or a linear alkyl or branched alkyl having from 1-10 carbon atoms or a polyethylene glycol spacer with 2 to 20 repeating ethylene oxy units;

15 R' is linear alkyl, branched alkyl or cyclic alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, or simple or substituted aryl or heterocyclic,

R_{13} , R_{14} , R_{15} and R_{16} are the same or different and are H or a linear or branched alkyl having from 1 to 4 carbon atoms,

R_{17} and R_{18} are H or alkyl,

20 n is an integer of 1 to 10,

m is an integer from 1 to 10 and can also be 0,

y is an integer from 1 to 20 and can also be 0.

R_4 is H, a hydroxy radical, an alkoxy, an alkenyloxy, an optionally substituted alkanoyloxy, aryloxy, alkanoyloxy, alkynoyloxy, cycloalkanoyloxy, alkoxyacetyl, 25 alkylthioacetyl, alkyloxycarbonyloxy, cycloalkyloxy, cycloalkenyloxy, carbamoyloxy, alkylcarbamoyloxy, or dialkylcarbamoyloxy, a heterocyclic or aryl ether, ester or carbamate, or, a linear, branched, or cyclic alkyl or alkenyl ester or ether having from 1 to 10 carbon atoms or a carbamate of the formula $-\text{OCOX}$, wherein X is a nitrogen-containing heterocycle such as unsubstituted or substituted piperidino, morpholino, piperazino, N-methylpiperazino, or a carbamate of the formula $-\text{OCONR}_9\text{R}_{10}$, wherein R_9 and R_{10} are the same or different and are H, linear, 30 branched, or cyclic alkyl having from 1 to 10 atoms or simple or substituted aryl having from 5 to 10 carbon atoms;

R_5 or R_7 is H

R_6 is H,

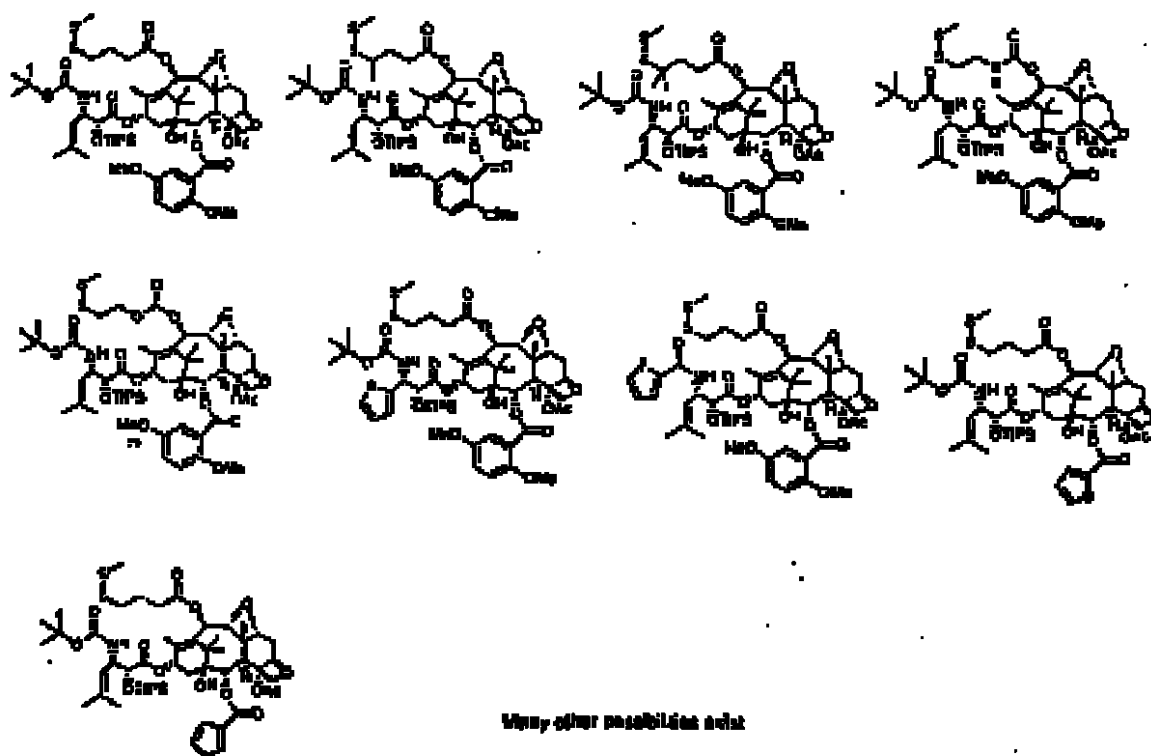
R_7 or R_8 and R form a bond (cyclic ether)

5 R_8 is an optionally substituted aryl or heterocyclic radical

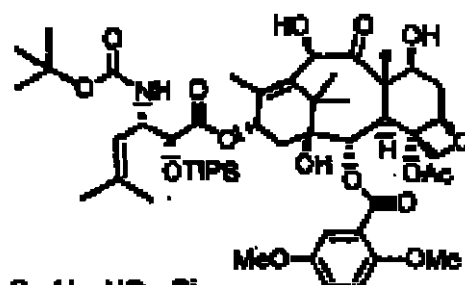
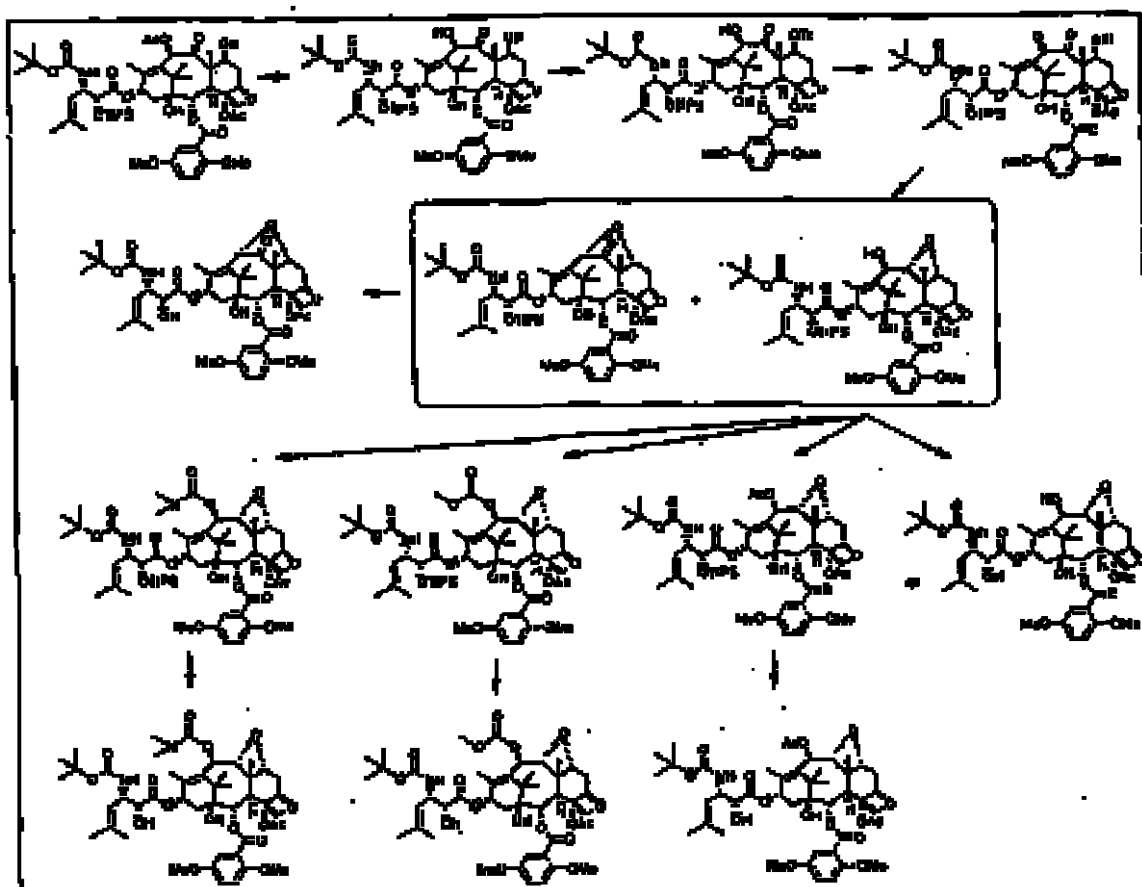
Preferably, R_8 is 3-methoxyphenyl, 3-chlorophenyl, 2,5-dimethoxyphenyl, furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, imidazolyl, pyridyl, oxazolyl, indolyl, benzofuranyl or benzothienyl.

The following compounds of the invention have been synthesized

10



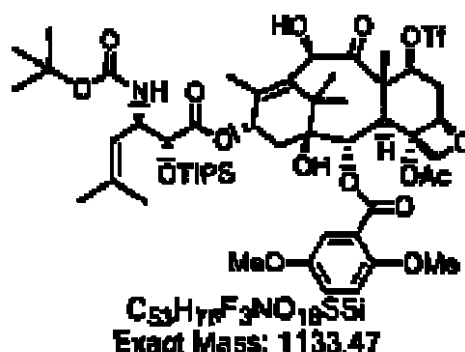
3'-isobutenyl series



C₅₂H₇₉NO₁₀Si
Exact Mass: 1001.52

2'-(trisopropylsilyloxy)-3'-daphenyl-3'-(isobutyryl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel. To a solution of 10-acetoxy-2'-(trisopropylsilyloxy)-3'-daphenyl-3'-(isobutyryl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (1.30 g, 1.25 mmol) in ethanol (25 mL) was added hydrazine monohydrate (10.5 mL) with stirring. After 15 minutes the reaction was diluted with ethyl acetate (50 mL) and the organic layer was extracted with ammonium chloride (50 mL), water (50 mL), and brine (50 mL). The organic layer was then dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified on a silica gel column using 40% ethyl acetate in hexane as the eluent. The fractions containing the

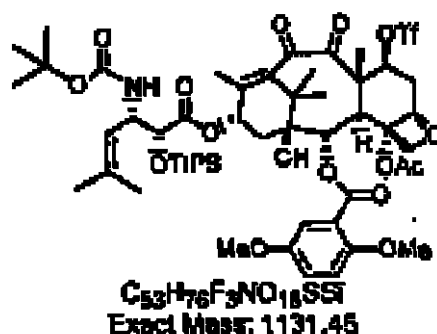
desired product were pooled and concentrated to give 1.1 g of 2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobuteryl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.08 (s, 24 H), 1.23 (s, 3H), 1.36 (s, 9 H), 1.67 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H), 1.82 (m, 1 H), 1.88 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.31 (m, 1 H), 2.50 (m, 2 H), 3.17 (br s, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.88 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.95 (s, 1 H), 4.18 (m, 2 H), 4.29 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.37 (d, J = 2 Hz, 1 H), 4.41 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.74 (l, J = 9 Hz, 1 H), 4.90 (l, J = 9.8 Hz, 2 H), 5.17 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 5.32 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.65 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.10 (l, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 3.0 Hz, 1 H). m/z LC/MS for C₅₃H₇₇NO₁₆SiNa⁺: calcd: 1024.5; found: 1024.3.



7-(trifluoromethanesulfonyloxy)-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobuteryl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel. A solution of 2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobuteryl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (1.1 g, 1.1 mmol) in methylene chloride (7 mL) and pyridine (0.44 mL, 5.5 mmol) was cooled to -30° C in a dry ice and acetone bath. A solution containing triflic anhydride (0.37 mL, 2.2 mmol) dissolved in methylene chloride (0.3 mL) was added dropwise. The resulting solution was allowed to gradually warm to room temperature with stirring. After one hour the reaction was diluted with ethyl acetate (25 mL) and the organic layer was extracted with ammonium chloride (25 mL), water (25 mL), and brine (25 mL). The organic layer was then dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified on a silica gel column using 20% ethyl acetate in hexane as the eluant. Fractions containing the desired product were pooled and concentrated to give 565 mg of 7-(trifluoromethanesulfonyloxy)-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobuteryl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel as a solid.

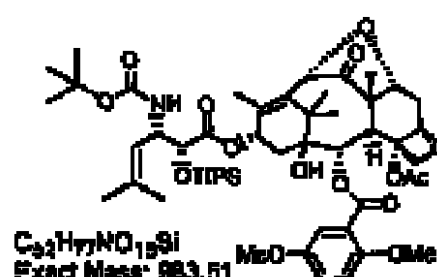
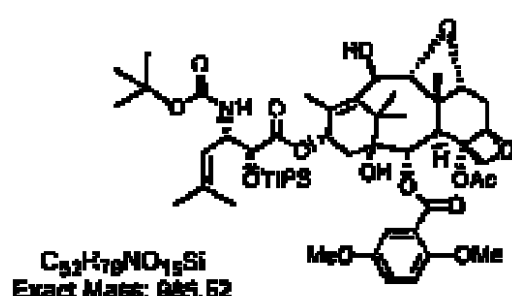
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.10 (m, 24 H), 1.28 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H), 1.68 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.28 (m, 1 H), 2.31 (m, 1 H),

2.50 (m, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H),
 4.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 4.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.76 (t, J
 $= 9.2$ Hz, 1 H), 4.88 (m, 2 H), 5.33 (m, 2 H), 5.38 (dd, $J = 6.8, 10.4$ Hz, 1 H), 5.68 (d,
 $J = 6.4$ Hz, 1 H), 6.13 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.07 (dd, $J = 3.2,$
 5 9.2 Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H). m/z LC/MS for $C_{53}H_{78}F_3NO_{18}SSiNa^+$: calcd:
 1156.4; found: 1156.1.



7-(trifluoromethanesulfonyloxy)-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-
 (isobutenyl)-10-oxo-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel. To a
 10 stirred solution of 7-(trifluoromethanesulfonyloxy)-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-
 3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (565 mg, 0.5 mmol)
 in methylene chloride (20 mL) was added 4-methylmorpholine N-oxide (NMO) (117
 mg, 1.00 mmol) followed by the addition of tetrapropylammonium perruthenate
 (TPAP) (10 mg, 0.03 mmol). The resulting mixture was allowed to stir at room
 15 temperature with monitoring. After 8 hours the reaction was filtered through celite
 and the pad of celite was rinsed with methylene chloride. The combined supernatant
 was concentrated in vacuo and the resulting residue was purified on a silica gel
 column using 25% ethyl acetate in hexane. The fractions containing the product
 were pooled and concentrated to give 325 mg of 7-(trifluoromethanesulfonyloxy)-2'-
 20 (triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-10-oxo-2-debenzoyl-2-(2,5-
 dimethoxybenzoyl)-docetaxel as a solid.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.10 (m, 21 H), 1.20 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H),
 1.68 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 1.94 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.23 (m, 1 H),
 2.35 (m, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.83 (m, 1 H), 3.71 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H),
 25 4.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 4.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.78 (t,
 $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.87 (m, 2 H), 5.19 (dd, $J = 8.0, 10.0$ Hz, 1 H), 5.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1
 H), 5.79 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 6.09 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.09
 (dd, $J = 3.2, 9.2$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H). m/z LC/MS for
 $C_{53}H_{78}F_3NO_{18}SSiNa^+$: calcd:1154.4; found: 1154.4.



7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-
2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel. To a well stirred mixture of
5 7-(trifluoromethanesulfonyloxy)-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-
10-oxo-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (323 mg, 0.266 mmol) in
ethanol (3.5 mL) was added sodium borohydride (58 mg, 1.5 mmol). After 10
minutes the reaction was diluted with ethyl acetate (15 mL) and extracted twice with
brine (15 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered,
10 and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica plc using 50% ethyl
acetate in hexane as the developing solvent to give the desired product, 7 α ,9 α -
epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-
dimethoxybenzoyl)-docetaxel (171 mg) and the side product 7 α ,10 α -epoxy-2'-
(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-
15 dimethoxybenzoyl)-docetaxel (78 mg).

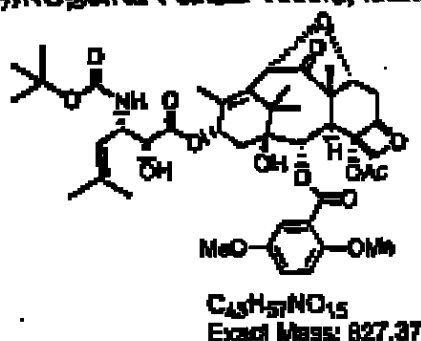
7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-
debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel:

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.08 (m, 24 H), 1.24 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H), 1.68 (s, 3 H),
1.71 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.23 – 2.33 (m, 2 H), 2.34 –
20 2.45 (m, 2 H), 2.50 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 4.02 (d, J = 6.0
Hz, 1 H), 4.25 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.34 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 2.4 Hz, 1 H),
4.73 – 4.83 (m, 4 H), 4.98 (m, 2 H), 5.35 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.87 (d, J = 8.4 Hz, 1
H), 5.97 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J = 3.2 9.2 Hz, 1 H),
7.28 (d, J = 3.2 Hz, 1 H). m/z LC/MS for $C_{52}H_{79}NO_{15}SiNa^+$: calcd: 1008.5; found:
25 1008.4.

7 α ,10 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-
debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel:

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.10 (m, 21 H), 1.19 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H),
1.68 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.21 (m, 1 H),
30 2.29 (m, 1 H), 2.38 (m, 2 H), 3.66 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H).

4.38 – 4.47 (m, 4 H), 4.74 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.82 (br s, 1 H), 4.80 (m, 1 H), 5.08 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 5.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 5.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 6.12 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.07 (dd, $J = 3.2, 8.8$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H). m/z LC/MS for $C_{33}H_{37}NO_{10}SiNa^+$: calcd: 1008.5; found: 1006.4.



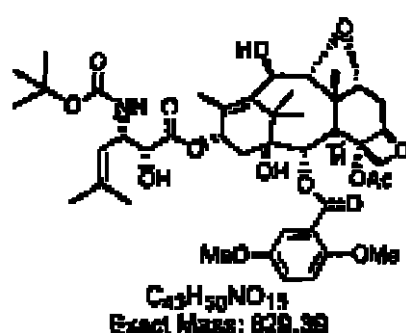
5

7α,10α-epoxy-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel. A solution containing 7α,10α-epoxy-2'-(isopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (20 mg, 0.02 mmol) dissolved in a 1:1 mixture of acetonitrile:pyridine (2 mL) was cooled to 0° C in an ice bath. To this was added hydrogen fluoride-pyridine (0.2 mL) and the solution was allowed to gradually warm to room temperature. After 16 hours the reaction was diluted with ethyl acetate (15 mL) and quenched with a saturated sodium bicarbonate solution (15 mL). The organic layer was washed once with brine (20 mL) and then dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by silica plate using 70% ethyl acetate in hexane as the developing solvent. The band containing the desired product was scraped and rinsed with ethyl acetate at the filter. The organic layers were combined and concentrated in vacuo to give 12 mg of 7α,10α-epoxy-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel as a white solid.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.10 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 1.73 (s, 6 H), 1.85 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 2.28 – 2.42 (m, 4 H), 3.69 (dd, $J = 2.0, 7.2$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.25 (dd, $J = 2.4, 4.4$, 1 H), 4.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.82 (m, 2 H), 5.00 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 5.08 (m, 1 H), 5.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 5.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 6.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.06 (dd, $J = 3.2, 9.2$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H). m/z LC/MS for $C_{43}H_{57}NO_{15}Na^+$: calcd: 850.4; found: 850.3.

25

.18

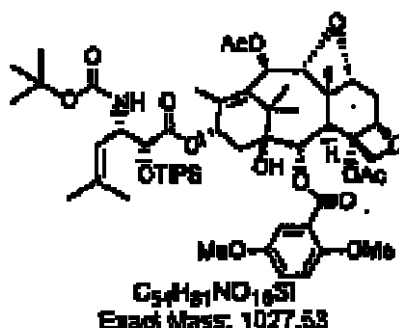


7α,9α-epoxy-2'-3'-dephenyl-3'-(isobutanyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel. A solution containing 7α,9α-epoxy-2'-

(trisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutanyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (25 mg, 0.025 mmol) dissolved in a 1:1 mixture of acetonitrile:pyridine (2 mL) was cooled to 0° C in an ice bath. To this was added hydrogen fluoride-pyridine (0.25 mL) and the solution was allowed to gradually warm to room temperature. After 16 hours the reaction was diluted with ethyl acetate (15 mL) and quenched with a saturated sodium bicarbonate solution (15 mL). The organic layer was washed once with brine (20 mL) and then dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by silica plate using 70% ethyl acetate in hexane as the developing solvent. The band containing the desired product was scraped and rinsed with ethyl acetate at the filter. The organic layers were combined and concentrated in vacuo to give 12 mg of 7α,9α-epoxy-3'-dephenyl-3'-(isobutanyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel as a white solid.

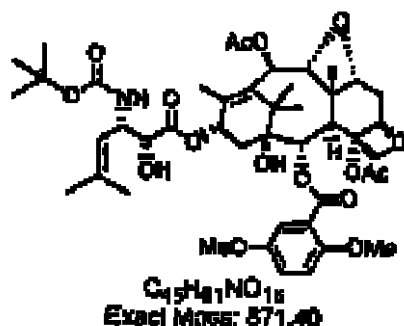
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.12 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 1.73 (s, 6 H), 1.80 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.15 – 2.21 (m, 1 H), 2.23 – 2.28 (m, 1 H), 2.36 – 2.44 (m, 1 H), 2.43 – 2.49 (m, 1 H), 2.52 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.75 (br s, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.05 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.26 (d, J = 2.4, 4.8 Hz, 1 H), 4.30 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.32 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.76 – 4.83 (m, 4 H), 4.91 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.26 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.65 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.01 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J = 3.2 8.2 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 3.2 Hz, 1 H). m/z LC/MS for C₄₃H₅₀NO₁₃Na⁺: calcd: 852.4; found: 852.3.

29



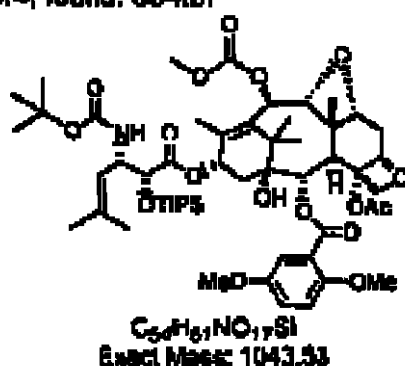
7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-acetoxy-docetaxel. To a solution of 7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (85 mg, 0.088 mmol) dissolved in pyridine (1 mL) under nitrogen was added dimethylamino pyridine (DMAP) (16 mg, 0.13 mmol) and acetic anhydride (0.025 mL, 0.26 mmol). The reaction was stirred at room temperature and after 4 hours was diluted with ethyl acetate (20 mL) and washed once with brine (25 mL). The organic layer was separated, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica plc using 50% ethyl acetate in hexane as the developing solvent. The band containing the desired product was scraped and rinsed with ethyl acetate at the filter. The organic layers were combined and concentrated in vacuo to give 75 mg of 7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-acetoxy-docetaxel as a white solid.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.10 (m, 21 H), 1.22 (s, 6 H), 1.38 (s, 9 H), 1.67 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.94 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.31 (m, 3 H), 2.48 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 3.98 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.24 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.32 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.77 (m, 2 H), 4.82 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.91 (s, 1 H), 4.93 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.36 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.68 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.70 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.89 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J = 3.2 9.2 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 3.2 Hz, 1 H). m/z LC/MS for $C_{54}H_{81}NO_{16}SiNa^+$: calcd: 1050.5; found: 1050.5.



7 α ,9 α -epoxy-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-acetoxy-docetaxel. A solution containing 7 α ,9 α -epoxy-2'-(trisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-acetoxy-docetaxel (75 mg, 0.073 mmol) dissolved in a 1:1 mixture of acetonitrile/pyridine (3 mL) was cooled to 0°C in an ice bath. To this was added hydrogen fluoride-pyridine (0.5 mL) and the solution was allowed to gradually warm to room temperature. After 16 hours the reaction was diluted with ethyl acetate (25 mL) and quenched with a saturated sodium bicarbonate solution (25 mL). The organic layer was washed once with brine (30 mL) and then dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by silica plate using 70% ethyl acetate in hexane as the developing solvent. The band containing the desired product was scraped and rinsed with ethyl acetate at the filter. The organic layers were combined and concentrated in vacuo to give 52 mg of 7 α ,9 α -epoxy-2'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-acetoxy-docetaxel.

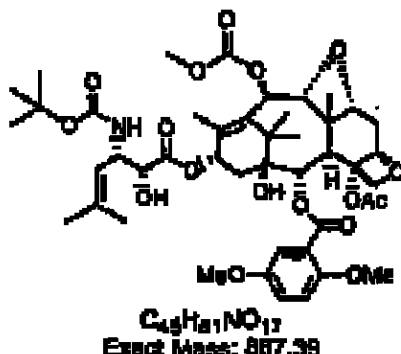
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 1.74 (s, 6 H), 1.76 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.18 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 2.36 (m, 1 H), 2.49 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.91 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 4.02 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.28 (m, 2 H), 4.33 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.80 (m, 2 H), 4.88 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.91 (s, 1 H), 5.00 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.29 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.67 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.71 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 6.01 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J = 3.2 9.2 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 3.2 Hz, 1 H). m/z LC/MS for C₅₅H₅₁NO₁₁Na⁺: calcd: 894.4; found: 894.5.



7 α ,9 α -epoxy-2'-(trisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-methoxycarbonyloxy-docetaxel. A solution of 7 α ,9 α -epoxy-2'-(trisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (28 mg, 0.029 mmol) dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (0.55 mL) under nitrogen was cooled to -40°C in a dry

ice and acetone bath. To this solution was added 1.0 M LHMDS (0.04 mL, 0.039 mmol) and allowed to stir for 15 minutes. To this was added methyl chloroformate (0.003 mL, 0.038 mmol) and the reaction was monitored at -40°C . After one hour the reaction was diluted with ethyl acetate (15 mL) and extracted with water (15 mL) followed by washing the organic layer with brine (15 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica plate using 5% methanol in methylene chloride as the developing solvent. The band containing the desired product was scraped and rinsed with ethyl acetate at the filter. The organic layers were combined and concentrated in vacuo to give 9 mg of 7 α ,9 α -epoxy-2'-(trisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-methoxycarbonyloxy-docetaxel as a white solid.

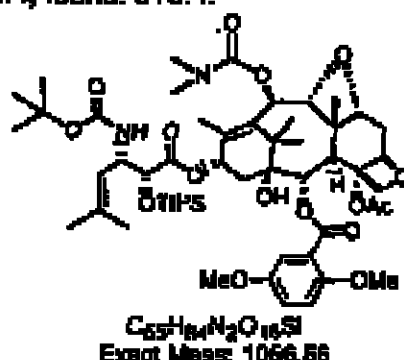
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.10 (m, 21 H), 1.22 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H), 1.68 (s, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.30 (m, 3 H), 2.50 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.98 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 4.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 4.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 4.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 4.78 (m, 2 H), 4.91 (m, 3 H), 5.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 5.93 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.06 (dd, $J = 3.2$ 9.2 Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H). m/z LC/MS for $\text{C}_{45}\text{H}_{41}\text{NO}_{17}\text{SiNa}^+$: calcd: 1066.5; found: 1066.3.



7 α ,9 α -epoxy-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-methoxycarbonyloxy-docetaxel. A solution containing 7 α ,9 α -epoxy-2'-(trisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-methoxycarbonyloxy-docetaxel (9 mg, 0.008 mmol) dissolved in a 1:1 mixture of acetonitrile:pyridine (1.2 mL) was cooled to 0°C in an ice bath. To this was added hydrogen fluoride-pyridine (0.15 mL) and the solution was allowed to gradually warm to room temperature. After 16 hours the reaction was diluted with ethyl acetate (15 mL) and quenched with a saturated sodium bicarbonate solution

(15 mL). The organic layer was washed once with brine (15 mL) and then dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by silica plate using 60% ethyl acetate in hexane as the developing solvent. The band containing the desired product was scraped and rinsed with ethyl acetate at the filter. The organic layers were combined and concentrated in vacuo to give 4 mg of 7 α ,9 α -epoxy-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-methoxycarbonyloxy-docetaxel.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 1.73 (s, 6 H), 1.76 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.18 (m, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 2.48 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.83 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.01 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.28 (m, 2 H), 4.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.80 (m, 2 H), 4.80 (s, 1 H), 4.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.97 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 5.27 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 5.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 5.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 6.03 (t, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J = 3.2$ 8.2 Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H). m/z LC/MS for $\text{C}_{65}\text{H}_{84}\text{NO}_{17}\text{Na}^+$: calcd: 910.4; found: 910.4.

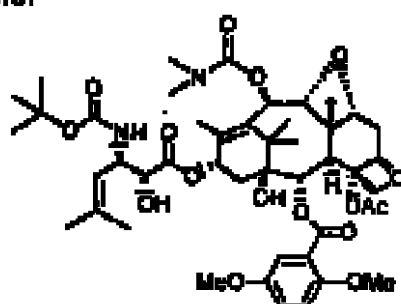


7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-dimethylaminocarbonyloxy-docetaxel. A solution of 7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (28 mg, 0.029 mmol) dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (0.65 mL) under nitrogen was cooled to -40°C in a dry ice and acetone bath. To this solution was added 1.0 M LiHMDS (0.04 mL, 0.039 mmol) and allowed to stir for 18 minutes. To this was added dimethyl carbamyl chloride (0.003 mg, 0.031 mmol) and the reaction was monitored at -40°C . After one hour the reaction was diluted with ethyl acetate (15 mL) and extracted with water (15 mL) followed by washing the organic layer with brine (15 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica plate using 5% methanol in methylene chloride as the

21

developing solvent. The band containing the desired product was scraped and rinsed with ethyl acetate at the filter. The organic layers were combined and concentrated in vacuo to give 20 mg of 7 α ,9 α -epoxy-2'-(trisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-dimethylamino-carbonyloxy-docetaxel as a white solid.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.10 (m, 21 H), 1.23 (s, 6 H), 1.39 (s, 9 H), 1.88 (s, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.31 (m, 3 H), 2.49 (m, 1 H), 2.93 m(s, 6 H), 3.80 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 3.98 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 4.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 4.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 4.77 (m, 2 H), 4.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 4.92 (m, 2 H), 5.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 5.71 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 5.93 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.05 (dd, $J = 3.2$ & 2 Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H). m/z LC/MS for $\text{C}_{55}\text{H}_{84}\text{N}_2\text{O}_{16}\text{SiNa}^+$: calcd: 1079.6; found: 1079.6.



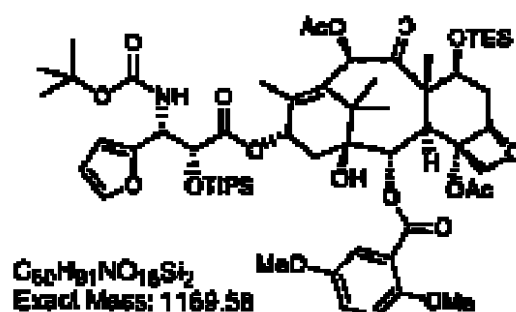
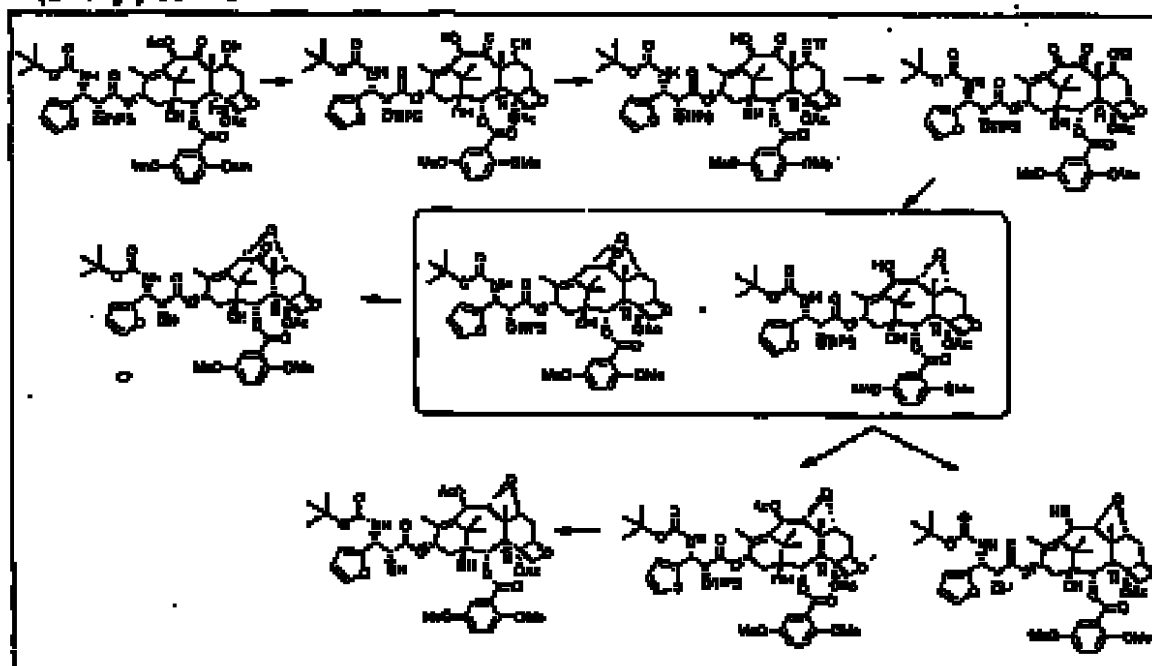
$\text{C}_{55}\text{H}_{84}\text{N}_2\text{O}_{16}$
[M+Na]⁺ Mass: 800.43

7 α ,9 α -epoxy-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-dimethylaminocarbonyloxy-docetaxel. A solution containing 7 α ,9 α -epoxy-2'-(trisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-dimethylaminocarbonyloxy-docetaxel (20 mg, 0.016 mmol) dissolved in a 1:1 mixture of acetonitrile:pyridine (1.2 mL) was cooled to 0° C in an ice bath. To this was added hydrogen fluoride-pyridine (0.25 mL) and the solution was allowed to gradually warm to room temperature. After 16 hours the reaction was diluted with ethyl acetate (15 mL) and quenched with a saturated sodium bicarbonate solution (15 mL). The organic layer was washed once with brine (15 mL) and then dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by silica gel using 70% ethyl acetate in hexane as the developing solvent. The band containing the desired product was scraped and rinsed with ethyl acetate at the filter. The organic layers were combined and concentrated in vacuo to give 12 mg of 7 α ,9 α -epoxy-3'-

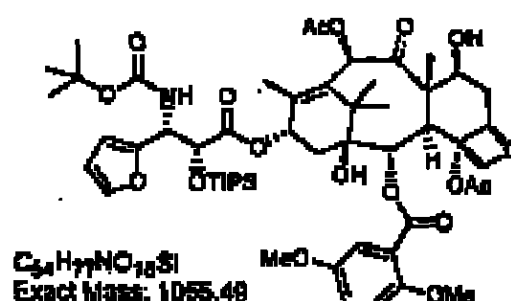
dephenyl-3'-(isobutyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-dimethylamino-carbonyloxy-docetaxel.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 1.73 (s, 6 H), 1.74 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.17 (m, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 2.36 (m, 1 H),
 5 2.48 (m, 1 H), 2.93 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.88 (s, 1 H), 3.92 (s, 3 H),
 4.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.28 (m, 2 H), 4.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.60 (m, 2 H), 4.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.90 (s, 1 H), 4.97 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 5.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.67 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 5.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 6.02 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.05 (dd, $J = 3.2$ 9.2 Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H). m/z LC/MS
 10 for $\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_{16}\text{Na}^+$: calcd: 923.4; found: 923.4.

3'-(2-furyl) series

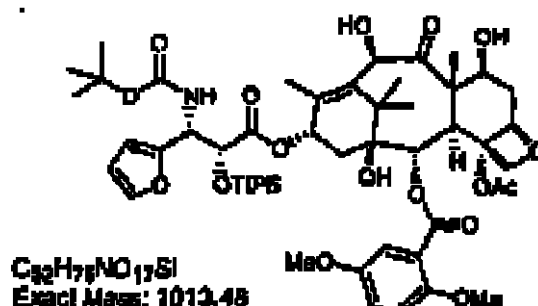


10-Acetoxy-7-(triethylsilyl)-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel. A mixture of (3R,4S)-1-tert-butoxycarbonyl-3-triisopropylsilyloxy-4-(2-furyl)-ezelidin-2-one (1.27 g, 3.11 mmol) and 7-(triethylsilyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-baccatin III (1.9 g, 2.5 mmol) were dissolved in anhydrous THF (20 mL). The mixture was cooled to -40°C and 1.0 M LiHMDS (3.5 mL, 3.5 mmol) was added dropwise. The reaction was allowed to stir between -40 and -20°C for 1 hour, after which it was complete. The reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride and extracted into ethyl acetate (100 mL x 2). The combined organic layers were washed with water (30 mL x 1), dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified on a silica gel column with 30 % ethyl acetate in hexanes as the eluent, yielding 10-Acetoxy-7-(triethylsilyl)-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel as a white solid (2.68 g, 98 %): ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.53 (m, 6 H), 0.89 (m, 30 H), 1.18 (s, 6 H), 1.36 (s, 9 H), 1.69 (s, 3 H), 1.85 (m, 1 H), 1.98 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.36 (m, 2 H), 2.46 (m, 1 H), 3.33 (s, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 4.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.40 (m, 2 H), 4.84 (d, *J* = 8.0, 1 H), 4.89 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 5.24 (m, 2 H), 5.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 6.12 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.18 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 6.27 (dd, *J* = 3.2, 2.0 Hz, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 6.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.28 (br s, 1 H). *m/z* LCMS for C₆₀H₉₁NO₁₆Si₂Na⁺: calcd: 1192.6; found: 1192.3.

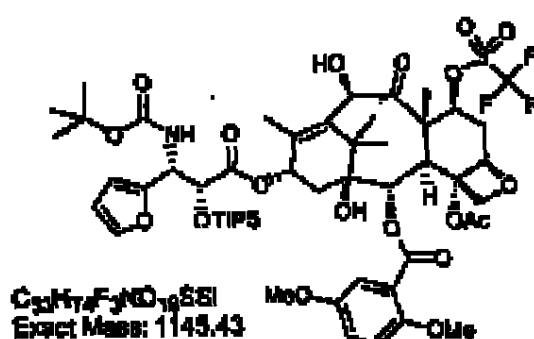


10-Acetoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel. 10-Acetoxy-7-(triethylsilyl)-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (670 mg, 0.57 mmol) was dissolved in ethanol (2.5 mL). A solution of 5 % hydrochloric acid in ethanol (5.0 mL) was added dropwise. The reaction was allowed to stir at room temperature for 5 h, after which it was complete. The reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate and the product was

extracted into ethyl acetate (75 mL x 2). The combined ethyl acetate layers were washed with water (25 mL x 1) and brine (25 mL x 1), dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. The crude 10-Acetoxy-2'-(trisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel was used without purification: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (m, 21 H), 1.12 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H), 1.70 (s, 3 H), 1.86 (m, 4 H), 2.19 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.37 (m, 2 H), 2.51 (m, 1 H), 3.33 (s, 1 H), 3.74 (m, 4 H), 3.89 (s, 3 H), 4.26 (d, J = 8.4, 1 H), 4.38 (m, 2 H), 4.90 (m, 2 H), 5.24 (m, 2 H), 5.62 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.19 (m, 2 H), 6.30 (m, 2 H), 6.88 (d, J = 9.2, 1 H), 7.00 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.30 (br s, 1 H). m/z LC/MS for C₅₄H₇₇NO₁₆SiNa⁺: calcd: 1078.5; found: 1078.3.

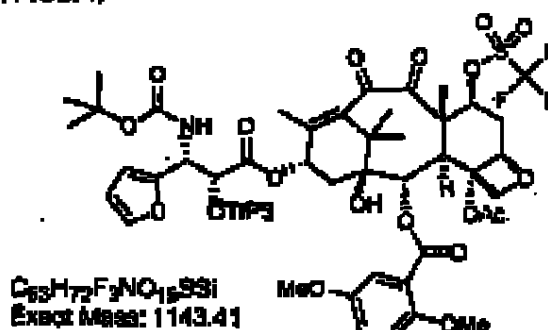


2'-(trisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel. 10-Acetoxy-2'-(trisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (605 mg, 0.573 mmol) was dissolved in ethanol (12.0 mL). Hydrazine monohydrate (5.0 mL) was added dropwise over 5 min, after which the reaction was complete. The reaction was diluted with ethyl acetate and quenched with saturated aqueous ammonium chloride. The product was extracted into ethyl acetate (75 mL x 2), washed with water (25 mL x 1) and brine (25 mL x 1), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo. The crude residue was purified on a silica gel column with 40 % ethyl acetate in hexanes as the eluant, yielding 2'-(trisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel as a white solid (507.6 mg, 87 %, two steps): ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.85 (m, 21 H), 1.11 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.88 (m, 1 H), 1.91 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.36 (m, 2 H), 2.57 (m, 1 H), 3.29 (br s, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.88 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 4.19 (m, 2 H), 4.43 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.91 (m, 2 H), 5.24 (m, 3 H), 5.85 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.21 (m, 2 H), 6.31 (dd, J = 3.2, 1.8, 1 H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.30 (br s, 1 H). m/z LC/MS for C₅₂H₇₅NO₁₇SiNa⁺: calcd: 1036.5; found: 1036.3.

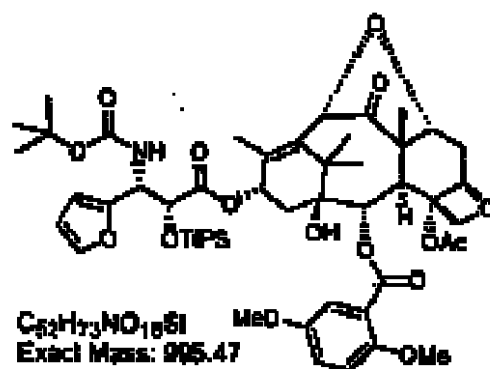
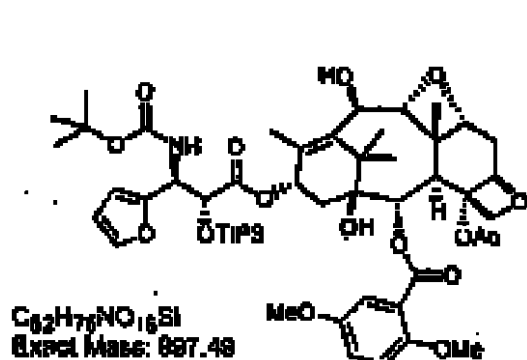


7-(trifluoromethanesulfonyloxy)-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel.

- 5 2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (1.7 g, 1.68 mmol) was dissolved in methylene chloride (10.0 mL) and cooled to $-30^{\circ}C$. Pyridine (0.68 mL, 8.4 mmol) was added, followed by triflic anhydride (0.57 mL, 3.4 mmol) in methylene chloride (0.5 mL), turning the reaction yellow. The reaction was allowed to warm to $0^{\circ}C$ slowly over 1 h, at which
- 10 point it was complete. The product was extracted into ethyl acetate (150 mL x 1), washed with water (50 mL x 1) and brine (50 mL x 1), dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified on a silica gel column with 25 % ethyl acetate in hexanes as the eluent, yielding 7-(trifluoromethanesulfonyloxy)-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-
- 15 dimethoxybenzoyl)-docetaxel as a white solid (1.44 g, 75 %): 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.94 (m, 21 H), 1.09 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H), 1.92 (m, 6 H), 2.30 (m, 5 H), 2.40 (m, 1 H), 2.79 (m, 1 H), 3.44 (s, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.01 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 4.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.89 (m, 2 H), 5.24 (m, 2 H), 5.36 (m, 2 H), 5.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 6.21 (m, 2 H),
- 20 6.30 (dd, $J = 3.2, 1.6$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.02 (dd, $J = 8.2, 3.2$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.30 (br s, 1 H). m/z LC/MS for $C_{63}H_{72}F_3NO_{15}SSiNa^+$: calcd: 1168.4; found: 1168.4.



7-(trifluoromethanesulfonyloxy)-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-10-oxo-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel. To a stirred solution of 7-(trifluoromethanesulfonyloxy)-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (1.44 g, 1.26 mmol) in methylene chloride (30 mL) was added 4-methylmorpholine N-oxide (NMO) (590 mg, 5 mmol) followed by the addition of tetrapropylammonium perruthenate (TPAP) (82 mg, 0.16 mmol). The resulting mixture was allowed to stir at room temperature with monitoring. After 8 hours the reaction was filtered through celite and the pad of celite was rinsed with methylene chloride. The combined supernatant was concentrated in vacuo and the resulting residue was purified on a silica gel column using 10% ethyl acetate in hexane. The fractions containing the product were pooled and concentrated to give 619 mg of 7-(trifluoromethanesulfonyloxy)-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-10-oxo-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel as a solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (m, 21 H), 1.15 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.80 (s, 6 H), 2.14 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.32 (m, 1 H), 2.51 (m, 1 H), 2.79 (m, 1 H), 3.67 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.85 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.36 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.40 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.81 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.89 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 5.17 (m, 1 H), 5.24 (m, 2 H), 5.72 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.14 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.20 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.28 (d, J = 3.2, 1.6 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.29 (br s, 1 H). m/z LC/MS for C₅₂H₇₃F₃NO₁₆SiNa⁺: calcd: 1166.4; found: 1166.1.



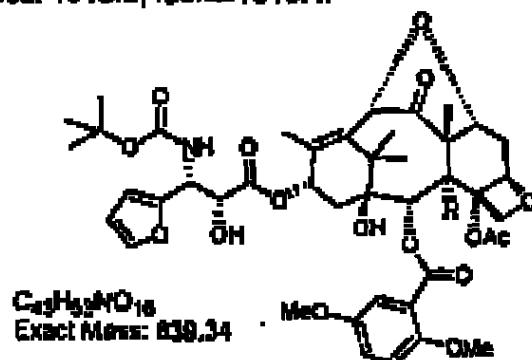
7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel and 7 α ,10 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel.

Sodium borohydride (102 mg, 2.7 mmol) was added to the 7-(trifluoromethanesulfonyloxy)-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-10-oxo-2-

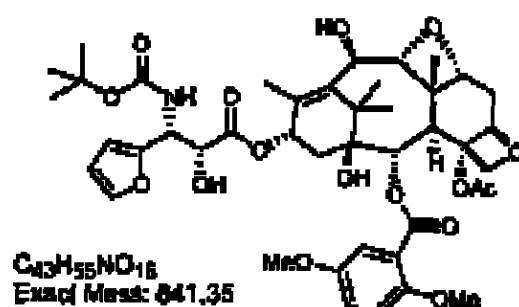
debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (618 mg, 0.54 mmol) dissolved in ethanol (7.0 mL). After 5 min, the reaction was complete and diluted with ethyl acetate. The product was extracted into ethyl acetate (100 mL x 1), washed with saturated aqueous sodium chloride (50 mL x 1), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo. The crude residue was purified on a silica gel column with 50 % ethyl acetate in hexanes as the eluant, yielding the 7 α ,9 α -epoxy-2'-(trisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (258 mg, 48 %) and 7 α ,10 α -epoxy-2'-(trisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (231 mg, 43 %).

10 7 α ,9 α -epoxy-2'-(trisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (m, 21 H), 1.08 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 1.77 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.33 (m, 4 H), 2.56 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.55 (s, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.01 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.25 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.32 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.77 (m, 3 H), 4.92 (br s, 1 H), 4.95 (br s, 1 H), 5.27 (m, 2 H), 5.64 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 6.06 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.20 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.29 (dd, J = 3.2, 2.0 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 9.2, 8.2 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H). m/z LC/MS for $\text{C}_{62}\text{H}_{75}\text{NO}_{16}\text{SiNa}^+$: calcd: 1020.5; found: 1020.4.

20 7 α ,10 α -epoxy-2'-(trisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95 (m, 21 H), 1.15 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H), 1.83 (m, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.20-2.36 (m, 4 H), 3.62 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.40 (m, 3 H), 4.76 (br s, 1 H), 4.92 (br s, 1 H), 5.06 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 5.25 (m, 2 H), 5.36 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.18 (m, 2 H), 6.27 (dd, J = 2.8, 1.6 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.99 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.29 (br s, 1 H). m/z LC/MS for $\text{C}_{62}\text{H}_{75}\text{NO}_{16}\text{SiNa}^+$: calcd: 1018.5; found: 1018.4.

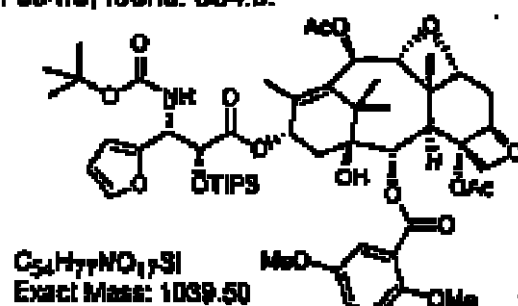


7 α ,10 α -epoxy-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel. 7 α ,10 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobuteryl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (49.1 mg, 0.049 mmol) was dissolved in pyridine-acetonitrile (1/1, 2.0 mL) and cooled to 0°C. HF/pyridine (70:30, 0.5 mL) was added and the reaction was allowed to warm to room temperature slowly overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate and diluted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with additional saturated aqueous sodium bicarbonate (15 mL x 2) and the combined aqueous layers were then washed with ethyl acetate (40 mL x 2). The combined ethyl acetate layers were washed with water (15 mL x 2), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Crude residue was purified over silica gel with 50 % ethyl acetate in hexanes as the eluant, yielding 7 α ,10 α -epoxy-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (33.5 mg, 81 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.16 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 2.06 (m, 1 H), 2.34 (m, 3 H), 3.58 (s, 1 H), 3.66 (dd, *J* = 7.2, 2.8 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.93 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 4.34 (m, 2 H), 4.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 4.81 (br s, 1 H), 5.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 5.34 (m, 3 H), 6.18 (br s, 1 H), 6.26 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 6.31 (dd, *J* = 3.2, 2.0 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.03 (dd, *J* = 8.2, 3.2 Hz, 1 H), 7.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H). m/z LC/MS for C₄₃H₅₅NO₁₆Na⁺: calcd: 862.3; found: 862.3.



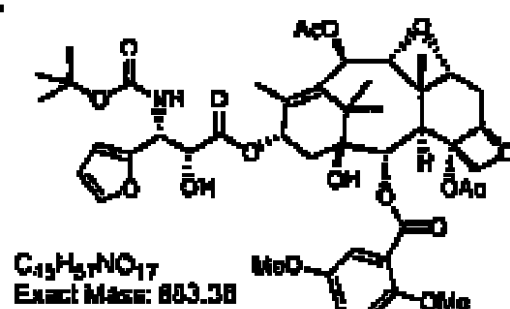
7 α ,9 α -epoxy-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel. 7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel was dissolved in pyridine-acetonitrile (1/1, 1.5 mL) and cooled to 0°C. HF/pyridine (70:30, 0.2 mL) was added and the reaction was allowed to warm to room temperature slowly overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate and diluted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with additional saturated aqueous sodium bicarbonate (10 mL x 2). The combined aqueous layers were washed with

ethyl acetate (20 mL x 2). The combined ethyl acetate layers were then washed with water (10 mL x 2), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Crude residue was purified over silica gel with 75 % ethyl acetate in hexanes as the eluent yielding 7 α ,9 α -epoxy-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel as a white solid (10.26 mg, 70 %): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.09 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 1.77 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.21 (m, 2 H), 2.37 (m, 2 H), 2.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 3.51 (s, 1 H), 3.71 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 4.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 4.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 4.68 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 4.76 (m, 3 H), 4.88 (br s, 1 H), 5.32 (m, 2 H), 5.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 6.01 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.27 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 6.31 (dd, *J* = 3.2, 2.0 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.20 (dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1 H), 7.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H). *m/z* LC/MS for C₄₀H₃₈NO₁₀Na⁺: calcd: 864.5; found: 864.3.



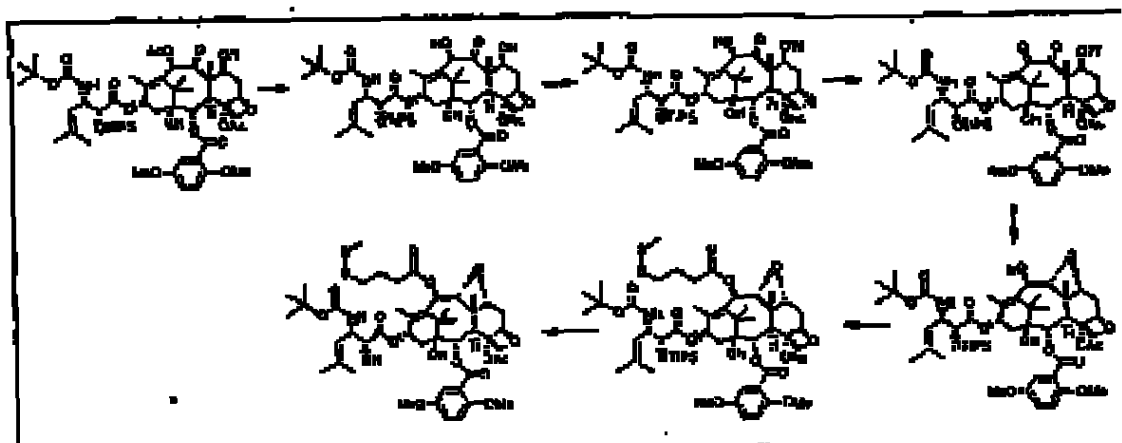
- 15 7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-acetoxy-docetaxel. Acetic anhydride (8.1 μ L, 0.858 mmol) and DMAP (5 mg, 0.043 mmol) were added to a solution of 7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (28.5 mg, 0.0288 mmol) in pyridine (0.5 mL). The reaction was complete after stirring at room temperature for 3 hours. Product was extracted into ethyl acetate (30 mL x 1), washed with water (15 mL x 1) and brine (15 mL x 1), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Crude residue was purified over silica gel with 50 % ethyl acetate in hexanes as the eluent, yielding 7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-acetoxy-docetaxel as a white solid (25 mg, 85 %): ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95 (m, 21 H), 1.26 (m, 6 H), 1.44 (s, 9 H), 1.76 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.40 (m, 4 H), 3.66 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 4.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 4.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 4.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 4.82 (dd, *J* = 8.4, 6.0 Hz, 1 H), 4.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 4.95 (br s, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 5.72 (m, 2 H), 6.01 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.24 (d, *J* = 3.2, 1 H), 6.32 (dd,
- 20
- 25
- 30

$J = 3.2, 1.6 \text{ Hz, 1 H}$), 6.94 (d, $J = 9.2 \text{ Hz, 1 H}$), 7.05 (dd, $J = 9.2, 3.2 \text{ Hz, 1 H}$), 7.27 (d, $J = 3.2, 1 \text{ H}$), 7.34 (d, $J = 0.8 \text{ Hz, 1 H}$). m/z LC/MS for $C_{44}H_{77}NO_{17}Na^+$: calcd: 1062.5; found: 1062.5.



5 **7 α ,9 α -epoxy-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-acetoxy-docetaxel.** 7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-acetoxy-docetaxel (25 mg, 0.025 mmol) was dissolved in pyridine-acetonitrile (1/1, 1.5 mL) and cooled to 0°C. HF/pyridine (70:30, 0.25 mL) was added and the reaction was allowed to
10 warm to room temperature slowly overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate and diluted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with additional saturated aqueous sodium bicarbonate (10 mL x 2). The combined aqueous layers were washed with ethyl acetate (25 mL x 2). The combined ethyl acetate layers were then washed with water (10 mL x 2), dried
15 over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Crude residue was purified over silica gel with 80 % ethyl acetate in hexanes as the eluant yielding final product, 7 α ,9 α -epoxy-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-acetoxy-docetaxel (17.2 mg, 78 %): 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.24 (s, 6, H), 1.41 (s, 9 H), 1.74 (s, 3 H), 1.94 (s, 3 H), 2.10 (s, 6 H), 2.27 (m, 2 H), 2.33 (m, 1 H), 2.46 (m, 1
20 H), 3.62 (s, 1 H), 3.79 (s, 4 H), 3.93 (s, 3 H), 4.01 (d, $J = 6.0 \text{ Hz, 1 H}$), 4.26 (d, $J = 7.2 \text{ Hz, 1 H}$), 4.30 (d, $J = 7.2 \text{ Hz, 1 H}$), 4.72 (d, $J = 3.6 \text{ Hz, 1 H}$), 4.80 (dd, $J = 5.6, 8.8 \text{ Hz, 1 H}$), 4.85 (d, $J = 6.0 \text{ Hz, 1 H}$), 4.89 (br s, 1 H), 5.34 (m, 2 H), 5.65 (d, $J = 6.0 \text{ Hz, 1 H}$), 5.70 (d, $J = 6.0 \text{ Hz, 1 H}$), 6.02 (t, $J = 8.8 \text{ Hz, 1 H}$), 6.29 (d, $J = 3.2 \text{ Hz, 1 H}$), 6.33 (m, 1 H), 6.94 (d, $J = 9.2 \text{ Hz, 1 H}$), 7.05 (dd, $J = 9.2, 3.2 \text{ Hz, 1 H}$), 7.26 (d, $J =$
25 3.2 Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 1.2 \text{ Hz, 1 H}$). m/z LC/MS for $C_{46}H_{77}NO_{17}Na^+$: calcd: 906.4; found: 906.4.

3'-isobutenyl series with SS linkers



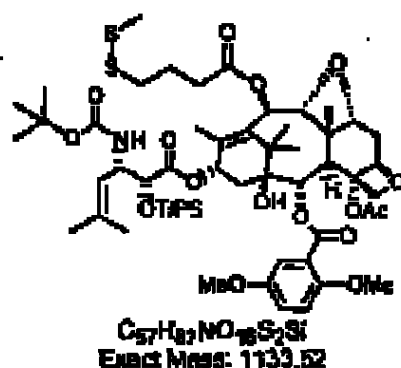
The following intermediates were previously described :

2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel,

5 7-(trifluoromethanesulfonyloxy)-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel.

7-(trifluoromethanesulfonyloxy)-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-10-oxo-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel.

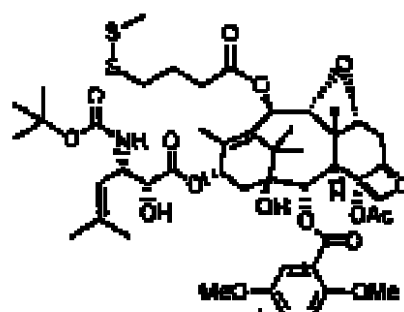
7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-
10 debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel.



7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-(4-methyldithiobutanoyl)-docetaxel. To
a solution of 7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-
15 debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (28 mg, 0.029 mmol) dissolved in
methylene chloride (1.5 mL) under nitrogen was added DMAP (3.5 mg, 0.028 mmol)
and 4-methyldithiobutanoic acid (50 mg, 0.28 mmol). To this mixture was added

dilisopropylcarbodiimide (0.045 mL, 0.28 mmol) and the resulting mixture was allowed to stir at room temperature overnight. The reaction was then quenched with ammonium chloride (15 mL) and extracted with methylene chloride (20 mL). The organic layer was then washed with brine (15 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica plug using 40% ethyl acetate in hexane as the developing solvent. The band containing the desired product was scraped and rinsed with ethyl acetate at the filter. The organic layers were combined and concentrated in vacuo to give 23 mg of 7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-(4-methyldithiobutanoyl)-docetaxel as a white solid.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.10 (m, 21 H), 1.21 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H), 1.68 (s, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.06 (dt, $J = 2.0, 7.2$ Hz, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.31 (m, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.49 (m, 3 H), 2.74 (dt, $J = 2.0, 7.2$ Hz, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.98 (s, 4 H), 4.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 4.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 4.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 4.77 (m, 2 H), 4.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 4.92 (s, 1 H), 4.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 5.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 5.71 (overlapping d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 5.90 (t, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.06 (dd, $J = 3.2, 9.2$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H). m/z LCMS for $\text{C}_{57}\text{H}_{57}\text{NO}_{16}\text{S}_2\text{SiNa}^+$: calcd: 1156.6; found: 1156.2.



$\text{C}_{57}\text{H}_{57}\text{NO}_{16}\text{S}_2$
Exact Mass: 977.39

20

7 α ,9 α -epoxy-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-(4-methyldithiobutanoyl)-docetaxel. A solution containing 7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(isobutenyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-(4-methyldithiobutanoyl)-docetaxel (23 mg, 0.02 mmol) dissolved in a 1:1 mixture of acetonitrile:pyridine (1.6 mL) was cooled to 0°C in an ice bath. To this was added hydrogen fluoride-pyridine (0.25 mL) and the solution was allowed to gradually warm to room temperature. After 16 hours the reaction was diluted with ethyl acetate (15 mL) and quenched with a saturated sodium

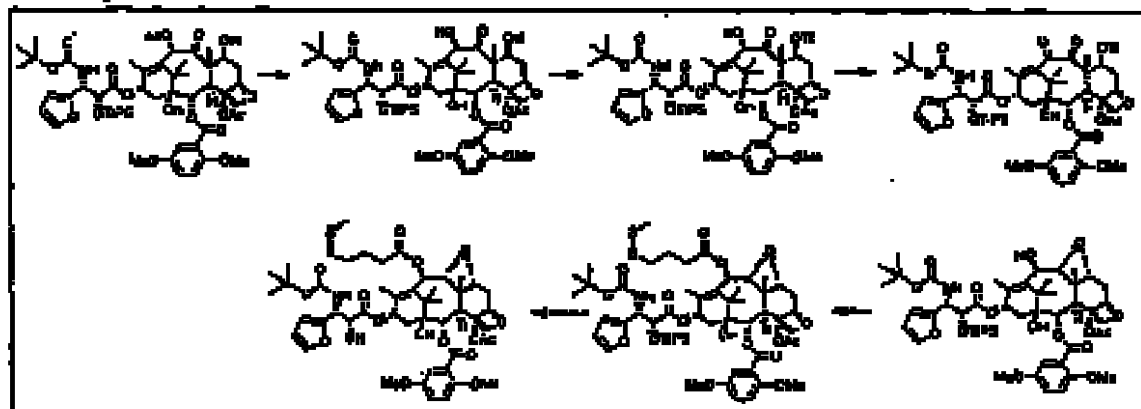
25

27

bicarbonate solution (15 mL). The organic layer was washed once with brine (15 mL) and then dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by silica plate using 65% ethyl acetate in hexane as the developing solvent. The band containing the desired product was scraped and rinsed with ethyl acetate at the filter. The organic layers were combined and concentrated in vacuo to give 16 mg of 7 α ,9 α -epoxy-3'-dephenyl-3'-(isobutan-1-yl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-(4-methylthiobutanoyl)-docetaxel.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 1.73 (s, 6 H), 1.74 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 2.04 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.17 (m, 1 H), 2.26 (m, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.51 (m, 1 H), 2.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.83 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.00 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.26 (m, 2 H), 4.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.78 (m, 2 H), 4.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.90 (s, 1 H), 4.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 5.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.68 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 5.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 6.00 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.05 (dd, $J = 3.2$ 9.2 Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H). m/z LC/MS for $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{NO}_{10}\text{S}_2\text{Na}^+$: calcd: 1000.4; found: 1000.2.

3'-2-furyl series with SE linkers



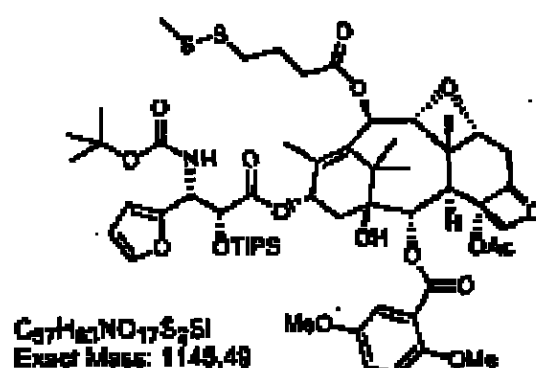
The following intermediates were previously described:

2'-[triisopropylsilyloxy]-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel.

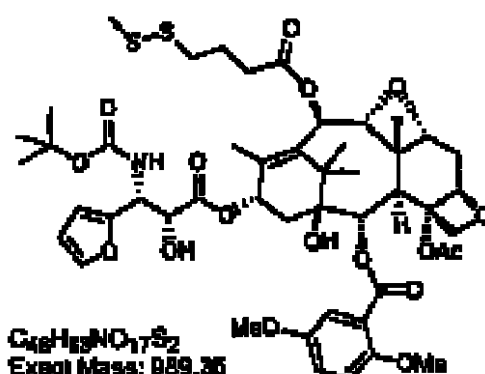
7-(trifluoromethanesulfonyloxy)-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel.

7-(trifluoromethanesulfonyloxy)-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-10-oxo-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel.

7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel.



- 7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-(4-methyldithiobutanoyl)-docetaxel.**
- DMAP (4.6 mg, 0.0374 mmol), 4-methyldithiobutanoic acid (62 mg, 0.374 mmol) and DIC (58.5 μ L, .0374 mmol) were added to a solution of 7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-docetaxel (37.3 mg, 0.0374 mmol) in methylene chloride (0.5 mL). The reaction was allowed to stir at room temperature overnight, after which it was complete and quenched with saturated aqueous ammonium chloride. Product was extracted into ethyl acetate (25 mL $\times$ 2), washed with water (15 mL $\times$ 1), dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. The crude residue was purified over silica gel with 50 % ethyl acetate in hexane as the eluent, yielding 7 α ,9 α -epoxy-2'-(triisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-(4-methyldithiobutanoyl)-docetaxel (48.2 mg, 100+ %): 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.92 (m, 21 H), 1.24 (m, 6 H), 1.41 (s, 9 H), 1.73 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.05 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.32 (m, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.44-2.56 (m 3 H), 2.72 (m, 2 H), 3.65 (s, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 3.98 (m, 1 H), 4.26 (m, 2 H), 4.77 (dd, J = 6.4, 6.0 Hz, 1 H), 4.83 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.92 (br s, 1 H), 4.97 (s, 1 H), 5.28 (s, 2 H) 5.68 (m, 2 H), 5.88 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.20 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.29 (dd, J = 3.2, 2.0 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 1.2, 1 H). m/z LC/MS for $C_{57}H_{43}NO_{17}S_2SiNa^+$: calcd: 1168.5; found: 1168.4



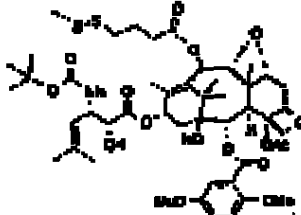
7 α ,9 α -epoxy-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-(4-methyldithiobutanoyl)-docetaxel 7 α ,9 α -epoxy-2'-(trisopropylsilyloxy)-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-

- 5 10-(4-methyldithiobutanoyl)-docetaxel (42.6 mg, 0.0374 mmol) was dissolved in pyridine-acetonitrile (1/1, 3.0 mL) and cooled to 0°C. HF/pyridine (70:30, 0.5 mL) was added and the reaction was allowed to warm to room temperature slowly overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate and diluted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with additional saturated
- 10 aqueous sodium bicarbonate (15 mL x 2) and the combined aqueous layers were then washed with ethyl acetate (40 mL x 2). The combined ethyl acetate layers were washed with water (15 mL x 2), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Crude residue was purified over silica gel with 50 % ethyl acetate in hexanes as the eluent yielding 7 α ,9 α -epoxy-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-(4-methyldithiobutanoyl)-docetaxel (22.9
- 15 mg, 52 %, 2 steps): 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.24 (m, 6H), 1.41 (s, 9 H), 1.74 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 2.04 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.24 (m, 2 H), 2.33 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.42-2.56 (m, 3 H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.62 (s, 1 H), 3.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 3.99 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 4.30
- 20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 4.70 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 4.77 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1 H), 4.83 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.86 (br s, 1 H), 5.33 (br s, 2 H), 5.67 (m, 2 H), 6.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.28 (d, $J = 3.2$, 1 H), 6.32 (dd, $J = 3.2, 2.0$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.03 (dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 3.2$, 1 H), 7.35 (m, 1 H). m/z LC/MS for $C_{46}H_{53}NO_{17}S_2Na^+$: calcd: 1012.3; found: 1012.3.

25

The activity of the compounds of the present invention were determined following the proceeding described by Riou, Naudin and Lavella in Biochemical and Biophysical Research Communications; Vol. 187, No1, 1992, p 164-170.

taxoid	IGT#	A549	MCF7
non-diaulides			
	IGT-11-031	0.043	0.043
	IGT-11-032	0.014	0.014
	IGT-15-006	0.03	0.014
	IGT-15-013	0.039	0.017
	IGT-15-014	0.03	0.024
	IGT-18-087	0.13	0.041
	IGT-18-053	0.03	0.04
	T-18-053	0.35	0.021

disulfides		
	KGT-15-016	0.21 0.15
	KGT-15-050	0.35 0.13
	KGT-15-075	0.025 0.036

Conjugates of the taxanes of the invention and a cell binding agent can be formed using any techniques presently known or later developed. Numerous methods of conjugation are taught in USP 5,416,064 and USP 5,475,092. The taxane ester can be modified to yield a free amino group and then linked to an antibody or other cell binding agent via an acid labile linker or a photolabile linker. The taxane ester can be condensed with a peptide and subsequently linked to a cell binding agent to produce a peptidase labile linker. The hydroxyl group on the taxane ester can be succinylated and linked to a cell binding agent to produce a conjugate that can be cleaved by intracellular esterases to liberate free drug. Most preferably, the taxane ethers, esters, or carbamates are treated to create a free or protected thiol group, and then the disulfide- or thiol-containing taxanes are linked to the cell binding agent via disulfide bonds.

Representative conjugates of the invention are antibody-taxane, antibody fragment-taxane, epidermal growth factor (EGF)-taxane, melanocyte stimulating hormone (MSH)-taxane, thyroid stimulating hormone (TSH)-taxane, estrogen-taxane, estrogen analogue-taxane, androgen-taxane, androgen analogue-taxane, and folic-taxane.

Taxane conjugates of antibodies, antibody fragments, protein or peptide hormones, protein or peptide growth factors and other proteins are made in the same way by known methods. For example, peptides and antibodies can be modified with cross linking reagents such as *N*-succinimidyl 3-(2-pyridyldithio)propionate, *N*-succinimidyl 4-(2-pyridyldithio)pentanoate (SPP), 4-succinimidyl-oxycarbonyl- α -methyl- α -(2-pyridyl dithio)-toluene (SMPT), *N*-succinimidyl-3-(2-pyridyldithio) butyrate (SDPB), *N*-sulfosuccinimidyl-3-(2-(5-nitro-pyridyldithio) butyrate (SSNPB), 2-iminothiolane, or *S*-acetylsuccinic anhydride by known methods. See, Carlsson et al, 173 *Biochem. J.* 723-737 (1978); Bietler et al, 24 *Biochem.* 1517-1524 (1985); Lambert et al, 22 *Biochem.* 3913-3920 (1983); Klotz et al, 98 *Arch. Biochem. Biophys.* 605 (1962); and Liu et al, 18 *Biochem.* 690 (1979), Blakey and Thorpe, 1 *Antibody, Immunconjugates & Radiopharmaceuticals*, 1-16 (1988), Worrell et al 1 *Anti-Cancer Drug Design* 179-184 (1986). The free or protected thiol-containing cell binding agent thus derived is then reacted with a disulfide- or thiol-containing taxane to produce conjugates. The conjugates can be purified by HPLC or by gel filtration.

Preferably monoclonal antibody- or cell binding agent-taxane conjugates are those that are joined via a disulfide bond, as discussed above, that are capable of delivering taxane molecules. Such cell binding conjugates are prepared by known methods such as by modifying monoclonal antibodies with succinimidyl pyridyldithiopropionate (SPDP) (Carlsson et al, 173 *Biochem. J.* 723-737 (1978)). The resulting thiopyridyl group is then displaced by treatment with thiol-containing taxanes to produce disulfide linked conjugates. Alternatively, in the case of the arylthio-taxanes, the formation of the cell binding conjugate is effected by direct displacement of the aryl-thiol of the taxane by sulfhydryl groups previously introduced into antibody molecules. Conjugates containing 1 to 10 taxane drugs linked via a disulfide bridge are readily prepared by either method.

More specifically, a solution of the dithio-nitropyridyl modified antibody at a concentration of 2.5 mg/ml in 0.05 M potassium phosphate buffer, at pH 7.5 containing 2 mM EDTA is treated with the thiol-containing taxane (1.3 molar eq./dithiopyridyl group). The release of thio-nitropyridine from the modified antibody is monitored spectrophotometrically at 325 nm and is complete in about 16 hours. The antibody-taxane conjugate is purified and freed of unreacted drug and other low molecular weight material by gel filtration through a column of Sephadex G-25 or

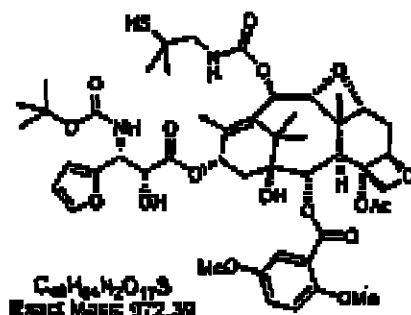
Sephacryl S300. The number of taxane moieties bound per antibody molecule can be determined by measuring the ratio of the absorbances at 230 nm and 275 nm. An average of 1-10 taxane molecules/antibody molecule can be linked via disulfide bonds by this method.

- 5 The effect of conjugation on binding affinity towards the antigen-expressing cells can be determined using the methods previously described by Liu et al., 93 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 8618-8623 (1996). Cytotoxicity of the taxanes and their antibody conjugates to non-adherent cell lines such as Namalwa and HL-60 can be measured by back-extrapolation of cell proliferation curves as described in Goldmacher et al, 135 *J. Immunol.* 3648-3651 (1985). Cytotoxicity of these compounds to adherent cell lines such as COLO 205 and A-375 can be determined by clonogenic assays as described in Goldmacher et al, 102 *J. Cell Biol.* 1312-1319 (1986).

EXAMPLES:

15

Synthesis of IGT-15-075-SH for Conjugation



20

7 α ,9 α -epoxy-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-(N-2,2-dimethyl-2-sulfhydryl-ethylcarbamoyl)-docetaxel (IGT-15-075-SH).

- 25 In a small vial dissolved 7 α ,9 α -epoxy-3'-dephenyl-3'-(2-furyl)-2-debenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-(N-2,2-dimethyl-2-methyldithio-ethylcarbamoyl)-docetaxel (36 mg, 0.0353 mmol) in a mixture of methanol (1.0 mL) and ethyl acetate (0.73 mL). In a separate vial dissolved DTT (55 mg, 0.343 mmol) in 50 mM KP buffer pH 7.5 (0.73 mL) which was then added to the taxoid solution. The reaction was monitored by

hplc until it was found to be complete (~19 hr). The reaction was quenched with 50 mM KP buffer pH 8.5 (6 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated. The residue was purified by hplc using a diol column to give the desired product (27 mg, 79%) which was immediately aliquoted and stored for use in conjugation. m/z LC/MS for $C_{40}H_{44}N_2O_{17}SNa^+$: calcd: 995.4; found: 995.5.

Conjugation of taxoids to monoclonal antibodies. HuC242 antibody that binds to the CanAg antigen preferentially expressed on the surface of human colon tumor cells and on other solid tumors was selected for conjugation of taxoids.

In the first step, the antibody was reacted with the modifying agent N-sulfosuccinimidyl 5-nitro-2-pyridyldithiobutanoate (SSNPB) to introduce nitropyridyldithio groups. A solution of huC242 antibody (525 mg, 0.0036 mmol) at a concentration of 8 mg/mL in an aqueous buffer containing 0.05 M potassium phosphate, 0.05 M sodium chloride and 2 mM ethylenediaminetetra-acetic acid (EDTA), pH 8.5 (65.6 mL) was treated with a 8-fold molar excess of a solution of SSNPB (0.0288 mmol, 13.62 mg) in dimethylacetamide (DMA) (3.28 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 90 min. and then loaded on to a Sephadex[®]G25 gel filtration column (50 mm x 36.6 mm, column volume = 700 mL) that had been previously equilibrated into an aqueous buffer containing 0.05 M potassium phosphate, 0.05 M sodium chloride and 2 mM EDTA, pH 7.5 (65.6 mL). The modified antibody-containing fractions were collected and pooled to yield 502, 4 mg (95.7%) of product. A small aliquot of the modified antibody was treated with dithiothreitol to cleave the nitro-pyridyl disulfide and the released nitro-pyridine-2-thione was assayed spectrophotometrically ($\epsilon_{325nm} = 10,964 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ and $\epsilon_{280nm} = 3,344 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ for nitro-pyridine-2-thione, and $\epsilon_{280nm} = 217,560 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ for the antibody. An average of 4.53 nitro-pyridyldisulfide molecules were linked per molecule of antibody.

The modified antibody (502.0 mg, 0.0034 mmol) was diluted to 2.5 mg/mL in the above buffer at pH 7.5 and then treated with a solution of the taxoid IGT-15-075 (0.020 mmol, 19.5 mg) in DMA, such that the final concentration of DMA in the buffer

was 20%. The conjugation mixture was stirred at room temperature for 16 h. The reaction mixture was purified by passage through a Sephacryl S300 gel filtration column (50 mm x 42 cm, column volume = 825 mL), that had been previously equilibrated in a phosphate-buffered saline (PBS) buffer at pH 6.5. Fractions containing monomeric antibody-taxoid conjugate were pooled and dialyzed into the PBS buffer. The final conjugate (251 mg) was assayed spectrophotometrically using the following extinction coefficients: ($\epsilon_{280nm} = 4,299 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, $\epsilon_{280nm} = 565 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ for the taxoid, and $\epsilon_{280nm} = 217,560 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ for the antibody. The conjugate contained, on the average, 4.16 taxoid

Binding Assay. The relative binding affinities of the huC242 antibody and its taxoid conjugate on antigen-expressing HT-29 human colon tumor cells was determined using a fluorescence-based assay. The antibody-taxoid conjugate and naked antibody at starting concentrations of $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ were added to 96-well round bottom plates and titrated using 3-fold serial dilutions so that there are duplicates for each concentration. HT-29 cells, were added at 50,000 cells per well to each well containing various concentrations of the antibody or conjugate, as well as to control wells. The plates were incubated on ice for 3 hours. After the incubation period, the cells in the plate were washed, and a fluorescence labeled secondary antibody that binds to a humanized IgG, like huC242, was added, and the plates were incubated for 1 hour on ice. The plates were washed again after the incubation period, and the cells are fixed with 1% formaldehyde/PBS solution. The fluorescence in each well of the plates was read using a Becton Dickinson FACSCalibur fluorescence analyzer. Data are plotted as a percent of the maximum fluorescence obtained at the highest concentration of antibody or conjugate (Fig. 1).

The results demonstrate that conjugation of taxoids to antibodies does not alter the binding affinity to target cells.

In vitro potency and specificity of huC242-Taxoid conjugate Samples of free taxoid or huC242-Taxoid conjugate were added to a 96-well flat bottomed tissue culture plate and titrated using serial dilutions ranging from $1 \times 10^{-12} \text{ M}$ to $3 \times 10^{-7} \text{ M}$. Human colon tumor cells, COLO 205, or human melanoma cells, A-375, were added

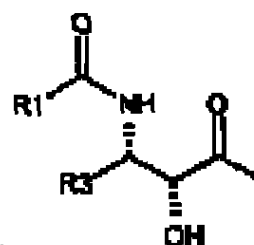
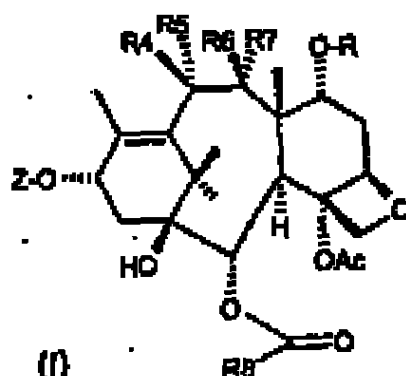
to the wells in such a way that there were triplicate samples for each drug concentration for each cell line. The plates were incubated at 37 °C in an atmosphere of 5 % CO₂ for 4 days.

- 5 At the end of the incubation period, 20 µl of the tetrazolium reagent WST-8 (2-(2-methoxy-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2-tetrazolium, monosodium salt)) was added to each well, and the plates were returned to the incubator for 2 hours. The absorbance in each well of the plates was then measured using the Molecular Devices plate reader at 450 nm. Surviving fraction of cells at
10 each concentration of taxoid or conjugate are plotted in Figs 2 a,b.

The results demonstrate that conjugation to antibodies renders high targets specificity to the taxoid. Thus huC242-taxoid is very potent in killing target human colon cancer COLO 205 cells with an IC₅₀ value of 8×10^{-11} M. In contrast, antigen
15 negative cells are about 150-fold less sensitive, with an IC₅₀ value of 1.2×10^{-8} M, demonstrating the antigen specificity of the cytotoxic effect (Fig. 2a). The free taxoid, on the other hand, is equally potent towards both cell lines (IC₅₀ = 1×10^{-10} M (Fig. 2b).

CLAIMS

1 - Taxanes having the following formula (I) :



wherein Z = H or a radical of formula II

- 5 R_1 is a linker or an optionally substituted aryl or heterocyclic radical, alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, $-OR_2$ or a carbamate formed from any of said alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, or optionally substituted aryl or heterocyclic radical.

R_2 is an alkyl radical having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, optionally substituted aryl or heterocyclic radical.

- 15 R_3 is a linker or an optionally substituted aryl or heterocyclic radical, alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms

- 20 R_4 is a linker, H, a hydroxy radical, an alkoxy, an alkenyloxy, an optionally substituted alkanoyloxy, aryloxy, alkenoyloxy, alkynoyloxy, cycloalkanoyloxy, alkoxyacetyl, alkylthioacetyl, alkylloxycarbonyloxy, cycloalkyloxy, cycloalkenyloxy, carbamoyloxy, alkylcarbamoyloxy, or dialkylcarbamoyloxy, a heterocyclic or aryl ether, ester or carbamate, or, a linear, branched, or cyclic alkyl or alkenyl ester or ether having from 1 to 10 carbon atoms or a carbamate of the formula $-OCOX$, wherein X is a nitrogen-containing heterocycle such as unsubstituted or substituted piperidino, morpholino, piperazino, N-methylpiperazino, or a carbamate of the formula $-OCONR_9R_{10}$, wherein R_9 and R_{10} are the same or different and are H,
- 25

linear, branched, or cyclic alkyl having from 1 to 10 atoms or simple or substituted aryl having from 1 to 10 carbon atoms.

R_6 or R_7 is H

R_8 is H

5 R_7 or R_8 and R form a bond (cyclic ether)

R_9 = optionally substituted aryl or heterocyclic radical

2 - Compounds of formula (I) wherein R_1 is $-OR_2$ or an optionally substituted aryl or a heterocyclic radical

10 3 - Compounds of formula (I) wherein R_2 is an alkyl group and more preferably a substituted alkyl group such as a tert-butyl group.

4 - Compounds of formula (I) wherein R_4 is a linker or an alkencyloxy radical.

15 5 - Compounds of claim 1 wherein R_1 is chosen among the following substituents: t-butoxy, crotyl, dimethylacrylyl, isobutenyl, hexenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, imidazolyl, pyridyl, oxazolyl, indolyl, benzofuranyl or benzothienyl.

6 - Compounds of claim 5 wherein R_1 is t-butoxy, isobutenyl, crotyl, dimethylacrylyl, thienyl, thiazolyl or furyl

20 7 - Compounds of claim 1 wherein R_3 is chosen among the following substituents: crotyl, dimethylacrylyl, propenyl, isobutenyl, hexenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, imidazolyl, pyridyl, morpholino, piperidino, piperazino, oxazolyl, indolyl, benzofuranyl or benzothienyl.

8 - Compounds of claim 7 wherein R_3 is iso-butenyl, crotyl, dimethylacrylyl, thienyl, thiazolyl, pyridyl, tert-butyl, or furyl.

25 9 - Compounds of claim 1 wherein the linking groups are containing disulfide groups, thioether groups, acid labile groups, photolabile groups, peptidase labile groups and esterase labile groups.

10 - Compounds of claim 9 wherein the linking group contains disulfide groups and thioether groups.

11 - Compounds of claim 10 wherein the linking group is a thiol- or disulfide-containing group, the side chain carrying the thiol or disulfide group can be linear or branched, aromatic or heterocyclic.

12 - Compounds of claim 11 wherein the linking group at R1 is chosen among the following substituents $-(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-O(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-(CR_{13}R_{14})_m(CR_{17}=CR_{18})(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-O(CR_{13}R_{14})_m(CR_{17}=CR_{18})(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-NR_{12}(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, phenyl- $X'SZ'$, furyl- $X'SZ'$, oxazolyl- $X'SZ'$, thiazolyl- $X'SZ'$, thienyl- $X'SZ'$, imidazolyl- $X'SZ'$, morpholino- $X'SZ'$, piperazino- $X'SZ'$, piperidino- $X'SZ'$, -furyl- $X'SZ'$, -thienyl- $X'SZ'$, -thiazolyl- $X'SZ'$ and -N-methylpiperazino- $X'SZ'$, -morpholino- $X'SZ'$, -piperazino- $X'SZ'$, -piperidino- $X'SZ'$, or -N-methylpiperazino- $X'SZ'$, wherein:

-Z' is H, a thiol protective group or SR' ,

and wherein -X' is a direct link or a linear alkyl or branched alkyl having from 1-10 carbon atoms or a polyethylene glycol spacer with 2 to 20 repeating ethylene oxy units;

-R' and R_{12} are the same or different and are linear alkyl, branched alkyl or cyclic alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, or simple or substituted aryl or heterocyclic, and R_{12} can in addition be H,

- R_{13} , R_{14} , R_{15} and R_{16} are the same or different and are H or a linear or branched alkyl having from 1 to 4 carbon atoms,

- R_{17} and R_{18} are H or alkyl,

-n is an integer of 1 to 10,

-m is an integer from 1 to 10 and can also be 0,

-y is an integer from 1 to 20 and can also be 0.

13 - Compounds of claim 11 wherein the linking group at R4 is chosen among the following substituents $-O(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-OCO(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-O(CR_{13}R_{14})_m(CR_{17}=CR_{18})(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-OCO(CR_{13}R_{14})_m(CR_{17}=CR_{18})(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-OCONR_{12}(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-OCO$ -phenyl- $X'SZ'$, $-OCO$ -furyl- $X'SZ'$, $-OCO$ -oxazolyl- $X'SZ'$, $-OCO$ -thiazolyl- $X'SZ'$, $-OCO$ -thienyl- $X'SZ'$, $-OCO$ -imidazolyl- $X'SZ'$, $-OCO$ -morpholino- $X'SZ'$, $-OCO$ -piperazino- $X'SZ'$, $-OCO$ -piperidino- $X'SZ'$, and $-OCO$ -N-methylpiperazino- $X'SZ'$, or $-OCO$ -N-methylpiperazino- $X'SZ'$, wherein:

Z' is H, a thiol protective group or SR'.

wherein X' is a direct link or a linear alkyl or branched alkyl having from 1-10 carbon atoms or a polyethylene glycol spacer with 2 to 20 repeating ethylene oxy units;

5 R' and R₁₂ are the same or different and are linear alkyl, branched alkyl or cyclic alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, or simple or substituted aryl or heterocyclic, and R₁₃ can in addition be H,

R₁₃, R₁₄, R₁₅ and R₁₆ are the same or different and are H or a linear or branched alkyl having from 1 to 4 carbon atoms,

10 R₁₇ and R₁₈ are H or alkyl,

n is an integer of 1 to 10,

m is an integer from 1 to 10 and can also be 0,

y is an integer from 1 to 20 and can also be 0.

14 - Compounds of claim 11 wherein the linking group at R3 is chosen
15 among the following substituents $-(CR_{13}R_{14})_n(CR_{15}R_{16})_m(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-(CR_{13}R_{14})_n(CR_{17}=CR_{18})(CR_{15}R_{16})_m(OCH_2CH_2)_ySZ'$, phenyl-X'SZ', furyl-X'SZ', oxazolyl-X'SZ', thiazolyl-X'SZ', thienyl-X'SZ', imidazolyl-X'SZ', wherein:

Z' is H, a thiol protective group or SR'.

20 wherein X' is a direct link or a linear alkyl or branched alkyl having from 1-10 carbon atoms or a polyethylene glycol spacer with 2 to 20 repeating ethylene oxy units ;

R' is linear alkyl, branched alkyl or cyclic alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, or simple or substituted aryl or heterocyclic,

25 R₁₃, R₁₄, R₁₅ and R₁₆ are the same or different and are H or a linear or branched alkyl having from 1 to 4 carbon atoms,

R₁₇ and R₁₈ are H or alkyl,

n is an integer of 1 to 10,

m is an integer from 1 to 10 and can also be 0,

y is an integer from 1 to 20 and can also be 0.

34

15 - Compounds of claim 1 wherein R_4 is 3-methoxyphenyl, 3-chlorophenyl, 2,5-dimethoxyphenyl, furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, imidazolyl, pyridyl, oxazolyl, indolyl, benzofuranyl or benzothienyl

16 - Compounds of claim 1 wherein R_5 is H and R_6 and R_7 form a bond

5 17 - Compounds of claim 1 wherein in the compound of formula (I)

R_4 is the linker

Z = H or radical of formula II

10 R_1 is an optionally substituted aryl or heterocyclic radical, alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, $-OR_2$ or a carbamate formed from any of said alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, or optionally substituted aryl or heterocyclic radical

15 R_2 is an alkyl radical having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, optionally substituted aryl or heterocyclic radical

R_3 is optionally substituted aryl or heterocyclic radical, alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms

20 R_4 is the linking group.

R_5 or R_7 is H

R_6 is H

R_7 or R_6 and R form a bond (cyclic ether)

R_8 is an optionally substituted aryl or heterocyclic radical

25 18 - Compounds of claim 1 wherein

Z is a radical of formula II

R_1 is the linking group.

30 R_2 is optionally substituted aryl or heterocyclic radical, alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms

R_4 is H, a hydroxy radical, an alkoxy, an alkenyloxy, an optionally substituted alkanoyloxy, aryloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, cycloalkanoyloxy, alkoxyacetyl,

alkylthioacetyl, alkoxycarbonyloxy, cycloalkyloxy, cycloalkenyloxy, carbamoyloxy, alkylcarbamoyloxy, or dialkylcarbamoyloxy, a heterocyclic or aryl ether, ester or carbamate, or, a linear, branched, or cyclic alkyl or alkenyl ester or ether having from 1 to 10 carbon atoms or a carbamate of the formula $-\text{OCOX}$, wherein X is a nitrogen-containing heterocycle such as unsubstituted or substituted piperidine, morpholino, piperazino, N-methylpiperazino, or a carbamate of the formula $-\text{OCONR}_9\text{R}_{10}$, wherein R_9 and R_{10} are the same or different and are H, linear, branched, or cyclic alkyl having from 1 to 10 atoms or simple or substituted aryl having from 5 to 10 carbon atoms;

10 R_5 or R_7 is H

R_5 is H

R_7 or R_5 and R form a bond (cyclic ether)

R_8 is an optionally substituted aryl or heterocyclic radical

19 - Compounds of claim 1

15 wherein R_2 is the linker

Z is a radical of formula II

R_1 is an optionally substituted aryl or heterocyclic radical, alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, $-\text{OR}_2$ or a carbamate formed from any of said alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, or optionally substituted aryl or heterocyclic radical

R_2 is alkyl radical having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, optionally substituted aryl or heterocyclic radical

25 R_3 is the linking group.

R_4 is H, a hydroxy radical, an alkoxy, an alkenyloxy, an optionally substituted alkanoyloxy, aroyloxy, alkenoyloxy, alkynoyloxy, cycloalkanoyloxy, alkoxyacetyl, alkylthioacetyl, alkoxycarbonyloxy, cycloalkyloxy, cycloalkenyloxy, carbamoyloxy, alkylcarbamoyloxy, or dialkylcarbamoyloxy, a heterocyclic or aryl ether, ester or carbamate, or, a linear, branched, or cyclic alkyl or alkenyl ester or ether having from 1 to 10 carbon atoms or a carbamate of the formula $-\text{OCOX}$, wherein X is a nitrogen-containing heterocycle such as unsubstituted or substituted piperidine,

morpholino, piperazino, N-methylpiperazino, or a carbamate of the formula -
 OCONR₉R₁₀, wherein R₉ and R₁₀ are the same or different and are H, linear,
 branched, or cyclic alkyl having from 1 to 10 atoms or simple or substituted aryl
 having from 5 to 10 carbon atoms;

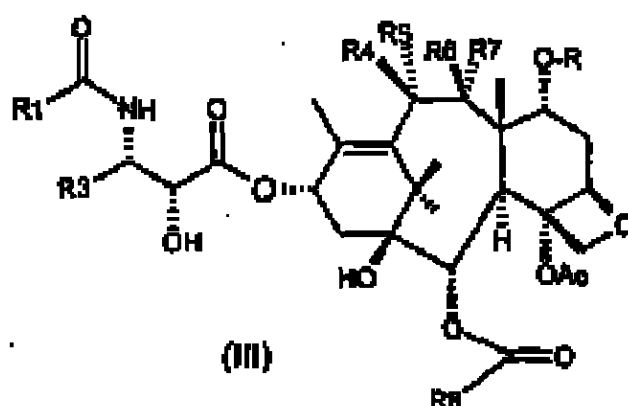
5 R₅ or R₇ is H

R₈ is H.

R₇ or R₅ and R form a bond (cyclic ether)

R₉ is an optionally substituted aryl or heterocyclic radical

10 20 - A cytotoxic agent comprising one or more taxanes covalently bonded to a
 cell binding agent through a linking group, wherein at least one of said taxanes is a
 compound represented by formula (III):



wherein:

15 R₁ is a linker

R₂ is an alkyl radical having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl
 having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10
 carbon atoms, optionally substituted aryl or heterocyclic radical.

20 R₃ is an optionally substituted aryl or heterocyclic radical, alkyl having from 1
 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl
 or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms

R₄ is H, a hydroxy radical, an alkoxy, an alkenyloxy, an optionally substituted
 alkenoyloxy, aryloxy, alkenoyloxy, alkynoyloxy, cycloalkanoyloxy, alkoxyacetyl,
 alkylthioacetyl, alkylloxycarbonyloxy, cycloalkyloxy, cycloalkenyloxy, carbamoyloxy,
 25 alkylcarbamoyloxy, or dialkylcarbamoyloxy, a heterocyclic or aryl ether, ester or

carbamate, or, a linear, branched, or cyclic alkyl or alkenyl ester or ether having from 1 to 10 carbon atoms or a carbamate of the formula $-\text{OCOX}$, wherein X is a nitrogen-containing heterocycle such as unsubstituted or substituted piperidino, morpholino, piperazino, N-methylpiperazino, or a carbamate of the formula $-\text{OCONR}_9\text{R}_{10}$, wherein R_9 and R_{10} are the same or different and are H, linear, branched, or cyclic alkyl having from 1 to 10 atoms or simple or substituted aryl having from 1 to 10 carbon atoms.

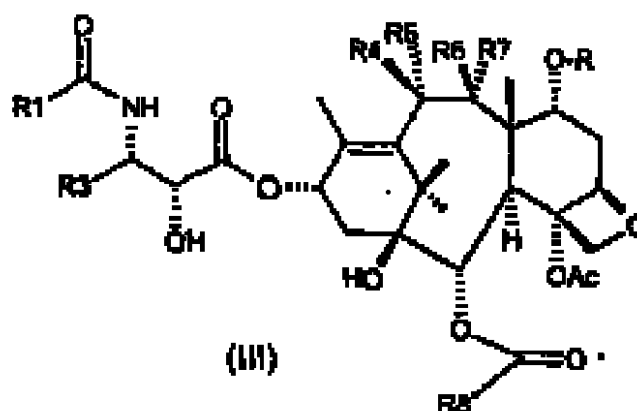
R_5 or R_7 is H

R_8 is H

10 R_7 or R_8 and R form a bond (cyclic ether)

R_9 = optionally substituted aryl or heterocyclic radical

21 - A cytotoxic agent comprising one or more taxanes covalently bonded to a cell binding agent through a linking group, wherein at least one of said taxanes is a compound represented by formula (III):



wherein:

R_1 is an optionally substituted aryl or heterocyclic radical, alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, $-\text{OR}_2$ or a carbamate formed from any of said alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, or optionally substituted aryl or heterocyclic radical.

R_2 is an alkyl radical having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, optionally substituted aryl or heterocyclic radical.

R_3 is a linker

5 R_4 is H, a hydroxy radical, an alkoxy, an alkenyloxy, an optionally substituted alkanoyloxy, aryloxy, alkenyloxy, alkynoyloxy, cycloalkanoyloxy, alkoxyacetyl, alkylthioacetyl, alkyloxycarbonyloxy, cycloalkyloxy, cycloalkenyloxy, carbamoyloxy, alkylcarbamoyloxy, or dialkylcarbamoyloxy, a heterocyclic or aryl ether, ester or carbonate, or, a linear, branched, or cyclic alkyl or alkenyl ester or ether having from
10 1 to 10 carbon atoms or a carbonate of the formula $-OCOX$, wherein X is a nitrogen-containing heterocycle such as unsubstituted or substituted piperidino, morpholino, piperazino, N-methylpiperazino, or a carbamate of the formula $-OCONR_9R_{10}$, wherein R_9 and R_{10} are the same or different and are H, linear, branched, or cyclic alkyl having from 1 to 10 atoms or simple or substituted aryl
15 having from 1 to 10 carbon atoms.

R_5 or R_7 is H

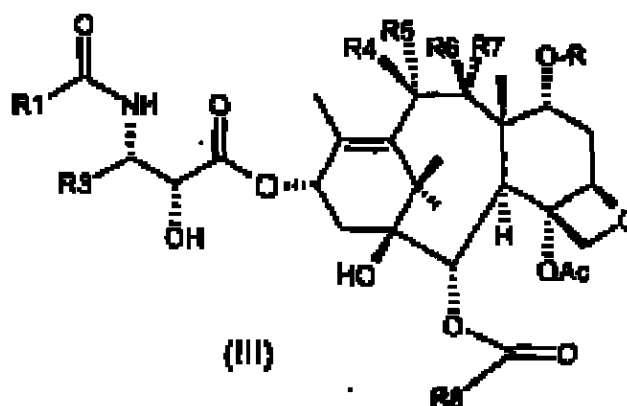
R_6 is H

R_7 or R_8 and R form a bond (cyclic ether)

R_9 = optionally substituted aryl or heterocyclic radical

20

22 - A cytotoxic agent comprising one or more taxanes covalently bonded to a cell binding agent through a linking group, wherein at least one of said taxanes is a compound represented by formula (III):



wherein:

5 R_1 is an optionally substituted aryl or heterocyclic radical, alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, $-OR_2$ or a carbamate formed from any of said alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, or optionally substituted aryl or heterocyclic radical.

10 R_2 is an alkyl radical having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms, optionally substituted aryl or heterocyclic radical.

R_3 is an optionally substituted aryl or heterocyclic radical, alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, alkenyl or alkynyl having from 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl or cycloalkenyl having from 3 to 10 carbon atoms

R_4 is a linker

15 R_5 or R_7 is H

R_6 is H

R_7 or R_8 and R form a bond (cyclic ether)

R_8 = optionally substituted aryl or heterocyclic radical

20 23 - A therapeutic composition comprising:

(A) a therapeutically effective amount of the cytotoxic agent of any one of claims 19, 20, or 21; and

(B) a pharmaceutically acceptable carrier.

25 24 - The cytotoxic agent of any one of claims 19, 20, or 21 wherein the cell binding agent is selected from the group consisting of antibodies, an antibody fragment, interferons, lymphokines, hormones, vitamins, growth factors, colony stimulating factors, and transferrin.

25 - The cytotoxic agent of any one of claims 19, 20, or 21 wherein the cell binding agent is an antibody.

BT

26 - The cytotoxic agent of any one of claims 19, 20, or 21 wherein the cell binding agent is a monoclonal antibody.

27 - The cytotoxic agent of any one of claims 19, 20, or 21 wherein the cell binding agent is an antigen specific antibody fragment.

5 28 - The cytotoxic agent of any one of claims 19, 20, or 21 wherein the antibody fragment is sFV, Fab, Fab', or F(ab')₂.

29 - The cytotoxic agent of any one of claims 19, 20, or 21 wherein the cell binding agent is a growth factor or colony stimulating factor.

10 30 - A method of killing selected cell populations comprising contacting target cells or tissue containing target cells with an effective amount of the cytotoxic agent of any one of claims 20, 21, or 22.

5 Fig. 1 Relative binding affinities of huC242 antibody and its taxoid conjugate huC242-IGT-15-075

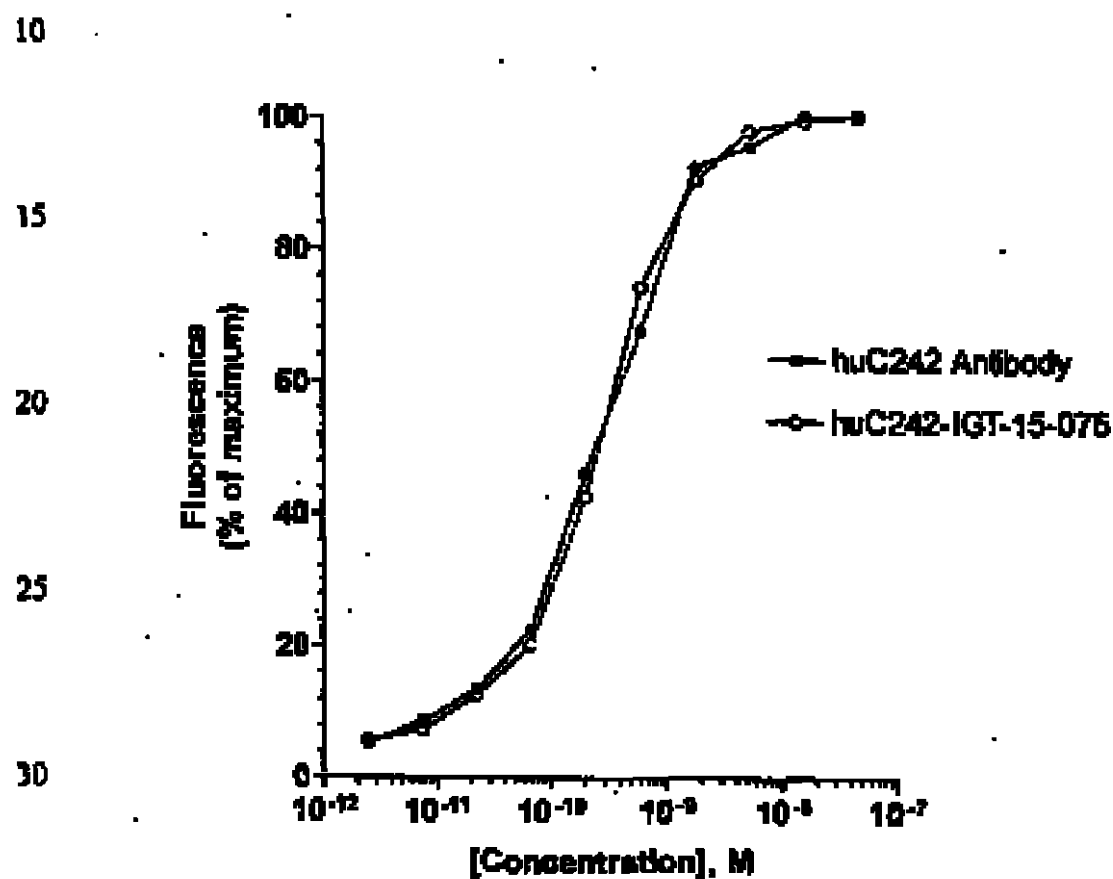
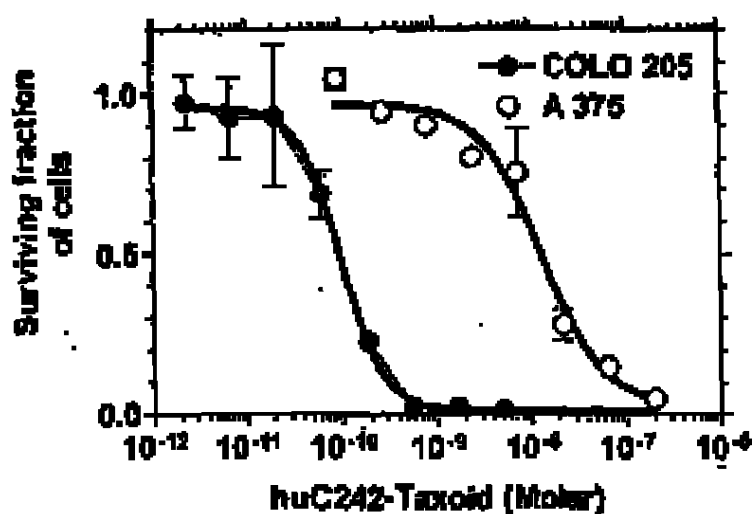
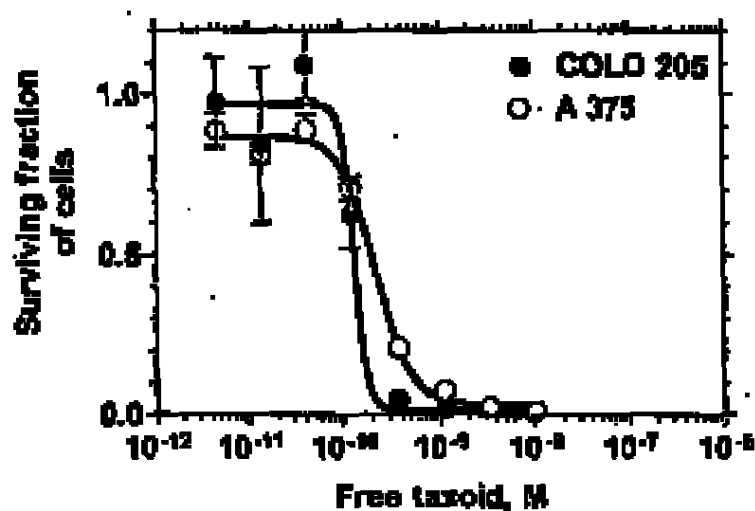


Fig. 2a In vitro potency of huC242-Taxoid IGT-15-075 towards antigen positive COLO 205 cells and antigen negative A-375 cells.



5

Fig. 2b In vitro potency of free Taxoid IGT-15-075 towards COLO 205 and A-375 cells.



(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN
MATERIA DE PATENTES (PCT)

(18) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación Internacional
15 Junio 2006 (15.06.2006)

PCT

(10) Número de publicación Internacional
WO 2006/061258 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 493/06 (2006.01) A61K 38/385 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(1) Número de solicitud Internacional:
PCT/EP2005/014177

(22) Fecha de presentación Internacional:
2 Diciembre 2005 (02.12.2005)

(25) Idioma de la presentación:
Inglés

(26) Idioma de la publicación:
Inglés

(30) Datos de prioridad:
04282893.6 7 Diciembre 2004 (07.12.2004) EP

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EE.UU.): AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; F-92150 Antony (FR).

(72) Inventores: MILLER, Michael L.; 4 Maymont Drive, Framingham, Massachusetts 01701 (EE.UU.); CHARL, Ravi V. J.; 174 Winchester Street, Newton, Massachusetts 02461 (EE.UU.); BALOGHU, Erik; 8 Benjamin Terrace, Stoughton, MA 02159 (EE.UU.); COMMERÇON, Alain; 1 Bis Rue Charles Flouquet, F-94400 Vitry sur Seine (FR).

(74) Agente : LE PENNÉC, Magali; Aventis Pharma S.A., Direction Brevets, 20 Avenue Raymond Aron, F-92150 Antony Cedex (FR).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible): 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, GR, GU, HK, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, 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) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Estrasburgo AM, AZ, BY, KC, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europa (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

Publicada:
— Con informe de búsqueda Internacional

(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda Internacional revisado:
28 Septiembre 2005

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada índice regular del Boletín PCT.

(54) Título: AGENTES CITOTÓXICOS QUE COMPRENDEN TAXANOS NUEVOS

(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevos agentes citotóxicos y su utilización terapéutica. Más específicamente, la invención se refiere a nuevos agentes citotóxicos que comprenden taxanos y su utilización terapéutica. Estos nuevos agentes citotóxicos tienen utilización terapéutica como resultado de proporcionar taxanos a una población celular específica de forma dirigida mediante enlace químico del taxano con el agente de unión a la célula.

WO 2006/061258 A3

AGENTES CITOTÓXICOS QUE COMPRENDEN TAXANOS NUEVOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos agentes citotóxicos y su utilización terapéutica. Más específicamente, la invención se refiere a nuevos agentes citotóxicos que comprenden taxanos y su utilización terapéutica. Estos nuevos agentes citotóxicos tienen utilización terapéutica como resultado de proporcionar taxanos a una población celular específica de forma dirigida mediante enlace químico del taxano con el agente de unión a la célula.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se han descrito muchos intentos de dirigir específicamente conjugados anticuerpo-fármaco a células tumorales (Sela et al., en *Immunokonjugates* 189-216 (C. Vogel, ed. 1987); Ghose et al., en *Targeted Drugs* 1-22 (E. Goldberg, ed. 1983); Diener et al., en *Antibody mediated delivery systems* 1-23 (J. Rodwell, ed. 1988); Piatek et al., en *Antibody mediated delivery systems* 25-53 (J. Rodwell, ed. 1988); Bumol et al., en *Antibody mediated delivery systems* 55-79 (J. Rodwell, ed. 1988). Todas las referencias y patentes citadas en este texto se incorporan como referencia.

Se han conjugado fármacos citotóxicos, tales como metotrexato, daunorubicina, doxorubicina, vincristina, vinblastina, melfalan, mitomicina C y clorambucilo, con varios anticuerpos monoclonales murinos. En algunos casos, las moléculas del fármaco se unieron a las moléculas del anticuerpo a través de una molécula portadora intermedia, tal como albúmina sérica (Garrett et al., 46 *Cancer Res.* 2407-2412 (1986); Ohkawa et al. 23 *Cancer Immunol. Immunother.* 81-86 (1986); Endo et al., 47 *Cancer Res.* 1076-1080 (1980)), dextrano (Hurwitz et al., 2 *Appl. Biochem.* 25-35 (1980); Manabi et al., 34 *Biochem. Pharmacol.* 288-291 (1985); Dillman et al., 46 *Cancer Res.* 4888-4891 (1986); Shoval et al., 85 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 8276-8280 (1988)), o ácido poliglutámico (Tsukada et al., 73 *J. Natl. Canc. Inst.* 721-729 (1984); Kato et al. 27 *J. Med. Chem.* 1602-1607 (1984); Tsukada et al., 52 *Br. J. Cancer* 111-116 (1985)).

Se ha empleado una amplia red de tecnologías de conectores para la preparación de tales inmunokonjugados y se han investigado tanto conectores escindibles como no escindibles. En la mayoría de los casos, el potencial citotóxico

total de los fármacos sólo podía observarse, sin embargo, si las moléculas de fármaco se podían liberar de los conjugados en el lugar diana de forma no modificada.

Uno de los conectores escindibles que se ha empleado para la preparación de conjugados anticuerpo-fármaco es un conector ácido lábil basado en el ácido cis-aconítico que toma ventaja del medio ácido de los diferentes compartimentos celulares, tales como los endosomas encontrados durante la endocitosis mediada por el receptor y los lisosomas. Shen y Ryser introdujeron este método para la preparación de conjugados de la daunorubicina con vehículos macromoleculares (102 *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1048-1054 (1981)). Yang y Ralsfeld usaron la misma técnica para conjugar la daunorubicina con un anticuerpo antimelanoma (80 *J. Natl. Canc. Inst.* 1154-1159 (1988)). Dillman et al. también usaron un conector ácido lábil de forma similar para preparar conjugados de daunorubicina con un anticuerpo anti-célula T (49 *Cancer Res.* 6097-6102 (1988)).

Un enfoque alternativo, explorado por Trouel et al., implica enlazar la daunorubicina con un anticuerpo a través de un puente espaciador peptídico (79 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 828-829 (1982)). Esto se hizo con la premisa de que el fármaco libre podría liberarse de tal conjugado por acción de las peptidasas lisosómicas.

Sin embargo, los ensayos de citotoxicidad *in vitro* han demostrado que los conjugados anticuerpo-fármaco raramente alcanzan la misma potencia citotóxica que los fármacos libres sin conjugar. Esto sugirió que los mecanismos a través de los que las moléculas de fármaco se liberan de los anticuerpos son muy ineficaces. En el área de las inmunotoxinas, los conjugados formados mediante puentes de disulfuro entre los anticuerpos monoclonales y las toxinas proteicas catalíticamente activas mostraron ser más citotóxicos que los conjugados que contienen otros conectores. Véanse Lambert et al., 260 *J. Biol. Chem.* 12035-12041 (1985); Lambert et al., en *Immunotoxins* 175-209 (A. Frankel, ed. 1988); Ghetie et al., 48 *Cancer Res.* 2610-2617 (1988). Esto se atribuyó a la elevada concentración intracelular de la glutatona que contribuye a una escisión eficaz del enlace de disulfuro entre la molécula de anticuerpo y una toxina. A pesar de esto, solo se han descrito unos pocos ejemplos de la utilización de puentes de disulfuro para la preparación de conjugados entre fármacos y macromoléculas. Shen et al. (260 *J. Biol. Chem.* 10905-10908 (1985)) describieron la conversión del metotrexato en un

derivado de mercaptoetilamida seguido por conjugación con polí-D-lisina mediante un enlace de disulfuro. Otro informe describió la preparación de un conjugado de la caliqueamicina, fármaco que contiene trisulfuro, con un anticuerpo (Hinman *et al.*, 53 *Cancer Res.* 3336-3342 (1993)).

5 Una razón para la falta de conjugados anticuerpo-fármaco unidos por disulfuro es la falta de disponibilidad de fármacos citotóxicos que tengan un resto que contiene un átomo de azufre que pueda utilizarse fácilmente para unir el fármaco y el anticuerpo a través de un puente de disulfuro. Además, es difícil la modificación química de los fármacos existentes sin disminuir su potencial
10 citotóxico.

Otra desventaja principal de los conjugados anticuerpo-fármaco existentes es su incapacidad para suministrar una concentración suficiente de fármaco en el lugar diana debido al número limitado de antígenos dirigidos y la citotoxicidad relativamente moderada de los fármacos cancerostáticos como metotrexato, daunorubicina y vincristina. Con el fin de obtener una citotoxicidad significativa, se
15 hace necesaria la unión de un gran número de moléculas de fármaco, bien directamente al anticuerpo o mediante una molécula portadora polimérica. Sin embargo, tales anticuerpos modificados de forma importante presentan a menudo un enlace debilitado con el antígeno diana y un aclaramiento en el flujo sanguíneo *in vivo* rápido.
20

A pesar de las dificultades descritas anteriormente, se han descrito agentes citotóxicos útiles que comprenden restos de unión a la célula y el grupo de fármacos citotóxicos conocidos como maitansinoides (USP 5.208.020, USP 5.416.064 y R. V. J. Chan, 31 *Advanced Drug Delivery Reviews* 89-104 (1998)). De manera similar,
25 también se han descrito agentes citotóxicos que comprenden restos de unión a la célula y análogos y derivados del potente antibiótico antitumoral CC-1065 (USP 5.475.092 y USP 5.585.499).

El paclitaxel (Taxol), un producto natural citotóxico, y el docetaxel (Taxotere), un derivado semisintético, se utilizan ampliamente en el tratamiento contra el
30 cáncer. Estos compuestos pertenecen a la familia de compuestos denominados taxanos. Los taxanos son venenos del huso acromático que inhiben la despolimerización de la tubulina, produciendo un aumento en la tasa de agrupamiento de los microtúbulos y la muerte celular. Mientras que el docetaxel y el

paclitaxel son agentes útiles en el tratamiento del cáncer, su actividad antitumoral es limitada debido a su toxicidad no específica frente a células anormales.

Además, los compuestos como el paclitaxel y el docetaxel por sí mismos no son suficientemente potentes para utilizarse en conjugados con agentes de unión a la célula. Recientemente se han descrito algunos análogos del docetaxel nuevos con mayor potencia tanto que el docetaxel como que el paclitaxel [Iwao Ojima *et al.*, *J. Med. Chem.* 39, 3889-3896 (1996)]. Sin embargo estos compuestos presentan una falta de funcionalidad adecuada que permita su unión a través de un enlace escindible con agentes de unión a la célula.

Consecuentemente, es muy necesario un método para tratar enfermedades con taxanos en el que sus efectos colaterales se reduzcan sin comprometer su citotoxicidad.

Los documentos US 6,436,931, US 6,372,738 y US 6,340,701 describen taxanos enlazados mediante un puente de disulfuro al anticuerpo monoclonal. Estos taxanos no parecen ser suficientes para ser utilizados.

SUMARIO DE LA INVENCION

Como se describe en un primer modo de realización, un objetivo de la presente invención es proporcionar taxanos que son muy tóxicos y que pueden además utilizarse eficazmente en el tratamiento de muchas enfermedades.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar taxanos nuevos.

Estos y otros objetivos se han alcanzado proporcionando un agente citotóxico que comprende uno o más taxanos unidos a un agente de unión a la célula.

En un segundo modo de realización, la presente invención proporciona una composición terapéutica que comprende:

(A) una cantidad eficaz de uno o más taxanos unidos a un agente de unión a la célula, y

(B) un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un tercer modo de realización, la presente invención proporciona un método para eliminar poblaciones celulares elegidas que comprende poner en

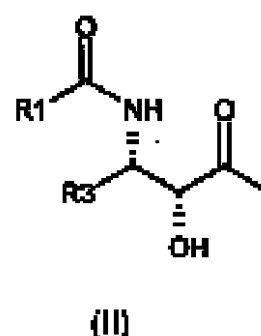
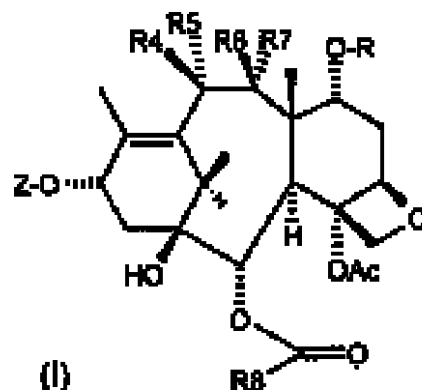
contacto las células diana o el tejido que contiene las células diana con una cantidad citotóxica de un agente citotóxico que comprende uno o más taxanos unidos a un agente de unión a la célula.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 Esta invención se basa en la síntesis de nuevos taxanos que mantienen su citotoxicidad y que se pueden enlazar eficazmente con agentes de unión a la célula. Previamente se ha demostrado que la unión de fármacos muy citotóxicos a anticuerpos usando una unión escindible, tal como un enlace de disulfuro, asegura la liberación de fármacos totalmente activos dentro de la célula y que tales
10 conjugados son citotóxicos de la forma específica de los antígenos (US 6.340.701; US 6.372.738; US 6.436.931). Sin embargo, la técnica demuestra que es extremadamente difícil modificar los fármacos existentes sin disminuir su potencial citotóxico. La invención descrita supera este problema modificando los taxanos descritos con restos químicos. Como resultado, los nuevos taxanos descritos
15 preservan, y en algunos casos pueden incluso aumentar, la potencia citotóxica de los taxanos conocidos. Los complejos agente de unión a la célula-taxano permiten la medida total de la acción citotóxica de los taxanos que se van a aplicar de forma dirigida frente a las células no deseadas, evitando por lo tanto los efectos colaterales debidos al daño en las células sanas que no son diana. Así, la invención
20 proporciona agentes útiles para la eliminación de células enfermas o anormales que deben ser eliminadas o descompuestas, tales como las células tumorales (particularmente, las células de tumor sólido).

El agente citotóxico según la presente invención comprende uno o más taxanos unidos a un agente de unión a la célula mediante un grupo enlazante. El
25 grupo enlazante es parte de un resto químico que se enlaza covalentemente a un taxano mediante métodos convencionales. En un modo de realización preferido el resto químico puede estar enlazado covalentemente al taxano mediante una unión éster.

Los taxanos útiles en la presente invención tienen la fórmula (I) mostrada a
30 continuación:



$Z = H$ o un radical de fórmula II.

R_1 es un conector o un anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, $-OR_2$ o un carbamato formado a partir de cualquiera de dichos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, alquénilos o alquínulos que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tienen de 3 a 10 átomos de carbono o anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico. Preferiblemente R_1 es $-OR_2$ o un anillo o radical heterocíclico opcionalmente sustituido.

R_2 es un radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico. Preferiblemente R_2 es un grupo alquilo y más preferiblemente un grupo alquilo sustituido, tal como un grupo ter-butilo.

R_3 es un conector o un anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

R_4 es un conector, H, un radical hidroxil, un alcoxi, un alquenoiloxi, un radical, opcionalmente sustituido, alcanoloxi, ariloxi, alquenoiloxi, alquínoloxi, cicloalcanoloxi, alcoxiacetilo, alquiloacetilo, alquiloalcoxiacetilo, cicloalquiloxi, cicloalquenoiloxi, carbamoloxi, alquilcarbamoloxi o dialquilcarbamoloxi, un éter, éster o carbamato heterocíclico o de anillo o un éster o éter de alquilo o alquenilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o un carbamato de fórmula $-OCOX$, en la que X es un heterociclo que contiene nitrógeno, tales como piperidino, morfolino, piperazino, N-metilpiperazino, sustituido o no sustituido, o un carbamato de fórmula $-OCONR_9R_{10}$, en la que R_9 y R_{10} son el mismo o

diferentes y son H, alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o arilo no sustituido o sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Preferiblemente, R_4 es un conector o un radical alcanoilo.

R_5 o R_7 son H.

5 R_6 es H.

R_7 o R_8 y R forman un enlace (éter cíclico).

R_9 = arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

La presente invención se describirá más completamente con sus 3 modos de realización principales.

10 Modo de realización 1: R_4 es el conector.

Z = H o un radical de fórmula II.

R_1 es un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquénilo o alquínilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquénilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono,
15 $-OR_2$ o un carbamato formado a partir de cualquiera de dichos alquilos que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, alquénilos o alquínilos que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilos o cicloalquénilos que tienen de 3 a 10 átomos de carbono o arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R_2 es un alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquénilo o alquínilo
20 que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquénilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

Preferiblemente, R_1 es t-butoxi, crotilo, dimetilacrililo, isobutanilo, hexenilo, ciclopentanilo, ciclohexenilo, furilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, morfolino, piperidino, piperazino, oxazolilo, indolilo, benzofuranilo o benzotienilo.

25 Más preferiblemente, R_1 es t-butoxi, isobutanilo, crotilo, dimetilacrililo, tienilo, tiazolilo o furilo.

R_3 es arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquénilo o alquínilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquénilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

Preferiblemente, R_3 es crotilo, dimetilacrililo, propenilo, isobutenilo, hexenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, oxazolilo, indolilo, benzofuranilo o benzotienilo.

Más preferiblemente, R_3 es iso-butenilo, crotilo, dimetilacrililo, tienilo, tiazolilo, piridilo, ter-butilo o furilo.

R_4 es el grupo enlazante.

En la técnica son bien conocidos grupos enlazantes adecuados e incluyen grupos disulfuro, grupos tioéter, grupos ácido lábiles, grupos foto-lábiles, grupos peptidasa lábiles y grupos esterasa lábiles. Se prefieren los grupos disulfuro y tioéter.

Cuando el grupo enlazante es un grupo que contiene tiol o disulfuro, la cadena lateral que contiene el grupo tiol o disulfuro puede ser lineal o ramificada, aromática o heterocíclica. Los expertos en la técnica pueden identificar fácilmente cadenas laterales adecuadas.

Ejemplos específicos de los sustituyentes que contienen tiol o disulfuro incluyen: $-O(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_rSZ'$, $-OCO(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_rSZ'$, $-O(CR_{13}R_{14})_m(CR_{17}=CR_{18})(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_rSZ'$, $-OCO(CR_{13}R_{14})_m(CR_{17}=CR_{18})(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_rSZ'$, $-CONR_{12}(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_rSZ'$, $-OCO-fenil-X'SZ'$, $-OCO-furil-X'SZ'$, $-OCO-oxazolil-X'SZ'$, $-OCO-tiazolil-X'SZ'$, $-OCO-tienil-X'SZ'$, $-OCO-imidazolil-X'SZ'$, $-OCO-morfolino-X'SZ'$, $-OCO-piperazino-X'SZ'$, $-OCO-piperidino-X'SZ'$ y $-OCO-N-metilpiperazino-X'SZ'$, o $-OCO-N-metilpiperazino-X'SZ'$, en los que:

- Z' es H, un grupo protector de tiol o SR' ,
- en los que X' es un enlace directo o un alquilo lineal o un alquilo ramificado que tiene de 1-10 átomos de carbono o un polietilenglicol espaciador con 2 a 20 unidades etilenoxi que se repiten;
- R' y R_{12} son el mismo o diferentes y son alquilo lineal, alquilo ramificado o alquilo cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o anillo sencillo o sustituido o heterocíclico, y R_{12} pueda ser además H,
- R_{13} , R_{14} , R_{15} y R_{16} son el mismo o diferentes y son H o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
- R_{17} y R_{18} son H o alquilo.

- n es un número entero de 1 a 10,
- m es un número entero de 1 a 10 y puede ser también 0,
- y es un número entero de 1 a 20 y puede ser también 0.

R_6 o R_7 son H, R_8 es H,

5 R_7 o R_8 y R forman un enlace (éter cíclico).

R_1 es un ario opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

Preferiblemente, R_1 es 3-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 2,5-dimetoxifenilo, furilo, pirofilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, indolilo, oxazolilo, benzofuranilo o benzotienilo.

10 **Modo de realización 2:** R_1 es el conector.

Z es un radical de fórmula II.

R_1 es el grupo enlazante.

En la técnica son bien conocidos grupos enlazantes adecuados e incluyen grupos disulfuro, grupos tioéter, grupos ácido lábiles, grupos foto-lábiles, grupos peptidasa lábiles y grupos esterasa lábiles. Se prefieren los grupos disulfuro y tioéter.

20 Cuando el grupo enlazante es un grupo que contiene tiol o disulfuro, la cadena lateral que contiene el grupo tiol o disulfuro puede ser lineal o ramificada, aromática o heterocíclica. Los expertos en la técnica pueden identificar fácilmente cadenas laterales adecuadas.

Ejemplos específicos de sustituyentes que contienen tiol o disulfuro incluyen:

25 $-(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-O(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$,
 $-(CR_{13}R_{14})_m(CR_{17}=CR_{18})(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-O-(CR_{13}R_{14})_m(CR_{17}=CR_{18})-$
 $(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-NR_{12}(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, fenil- $X'SZ'$,
 furil- $X'SZ'$, oxazolil- $X'SZ'$, tiazolil- $X'SZ'$, tienil- $X'SZ'$, imidazolil- $X'SZ'$, morfolino- $X'SZ'$,
 -piperazino- $X'SZ'$, piperidino- $X'SZ'$, -furil- $X'SZ'$, -tienil- $X'SZ'$, -tiazolil- $X'SZ'$ y
 -N-metilpiperazino- $X'SZ'$, -morfolino- $X'SZ'$, -piperazino- $X'SZ'$, -piperidino- $X'SZ'$, o
 -N-metilpiperazino- $X'SZ'$, en los que:

- Z' es H, un grupo protector de tiol o SR' ,

- en los que X' es un enlace directo o un alquilo lineal o un alquilo ramificado que tiene de 1-10 átomos de carbono o un polietilenglicol espaciador con 2 a 20 unidades etilenoxi que se repiten;
- 5 - R' y R₁₂ son el mismo o diferentes y son alquilo lineal, alquilo ramificado o alquilo cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un anillo sencillo o sustituido o heterocíclico, y R₁₂ puede ser además H,
- R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆ son el mismo o diferentes y son H o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
- R₁₇ y R₁₈ son H o alquilo,
- 10 - n es un número entero de 1 a 10,
- m es un número entero de 1 a 10 y puede ser también 0,
- y es un número entero de 1 a 20 y puede ser también 0.

R₃ es un anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

Preferiblemente, R₃ es crotilo, dimetilacrililo, propenilo, isobutenilo, hexenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, furilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, oxazolilo, indolilo, benzofuranilo o benzotienilo.

Más preferiblemente, R₃ es iso-butenilo, crotilo, dimetilacrililo, tienilo, tiazolilo, piridilo, ter-butilo o furilo.

R₄ es H, un radical hidroxilo, un alcoxi, un alquenilo, un radical, opcionalmente sustituido, alcanilo, aroilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalcanilo, alcoxilacetilo, alquilacetilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, carbamilo, alquilcarbamilo o dialquilcarbamilo, un éter, éster o carbamato heterocíclico o de anillo o un éster o éter de alquilo o alquenilo lineal ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o un carbamato de fórmula -OCOX, en la que X es un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como piperidino, morfolino, piperazino, N-metilpiperazino sustituidos o no sustituidos, o un carbamato de fórmula -CONR₅R₁₀, en la que R₅ y R₁₀ son el mismo o diferente y son H, alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o anillo sencillo o sustituido que tiene de 5 a 10 átomos de carbono.

R₆ o R₇ son H.

R₄ es H.

R₁ o R₂ y R forman un enlace (éter cíclico).

R₄ es un anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

Preferiblemente, **R₄ es 3-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 2,5-dimetoxifenilo, furilo, pirofuro, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, indolilo, benzofuranilo o benzotienilo.**

Modo de realización 3: R₃ es el conector.

Z es un radical de fórmula II.

R₁ es un anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alqueno o alquino que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalqueno que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, -OR₂ o un carbamato formado a partir de cualquiera de dichos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, alquenos o alquinos que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalqueno que tienen de 3 a 10 átomos de carbono o anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R₂ es un radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alqueno o alquino que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalqueno que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

Preferiblemente, **R₁ es t-butoxi, crotilo, dimetilacrililo, isobutenilo, hexenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, furilo, pirofuro, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, morfolino, piperidino, piperazino, oxazolilo, indolilo, benzofuranilo o benzotienilo.**

Más preferiblemente, **R₁ es t-butoxi, isobutenilo, crotilo, dimetilacrililo, tienilo, tiazolilo o furilo.**

R₃ es el grupo enlazante.

En la técnica son bien conocidos grupos enlazantes adecuados e incluyen grupos disulfuro, grupos tioéter, grupos ácido lábiles, grupos foto-lábiles, grupos peptidasa lábiles y grupos esterasa lábiles. Se prefieren los grupos disulfuro y tioéter.

Cuando el grupo enlazante es un grupo que contiene tiol o disulfuro, la cadena lateral que contiene el grupo tiol o disulfuro puede ser lineal o ramificada,

aromática o heterocíclica. Los expertos en la técnica pueden identificar fácilmente cadenas laterales adecuadas.

Ejemplos específicos de sustituyentes que contienen tiol o disulfuro incluyen:

5 $-(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-(CR_{13}R_{14})_m(CR_{17}=CR_{18})(CR_{19}R_{20})_n-$
 $(OCH_2CH_2)_ySZ'$, fenil- $X'SZ'$, furil- $X'SZ'$, oxazolil- $X'SZ'$, tiazolil- $X'SZ'$, tienil- $X'SZ'$,
imidazolil- $X'SZ'$, en los que:

- Z' es H, un grupo protector de tiol o SR' ,
- en los que X' es un enlace directo o un alquilo lineal o un alquilo ramificado que tiene de 1-10 átomos de carbono o un polietilenglicol espaciador con 2 a 20 unidades etilenoxy que se repiten,
- R' es un alquilo lineal, alquilo ramificado o alquilo cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un aro sencillo o sustituido o heterocíclico,
- R_{13} , R_{14} , R_{15} y R_{16} son el mismo o diferentes y son H o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
- R_{17} y R_{18} son H o alquilo,
- n es un número entero de 1 a 10,
- m es un número entero de 1 a 10 y puede ser también 0,
- y es un número entero de 1 a 20 y puede ser también 0.

20 R_4 es H, un radical hidroxil, un alcoxi, un alqueniloxy, un radical, opcionalmente sustituido, alcaniloxy, aroiloxy, alqueniloxy, alquinoiloxy, cicloalcaniloxy, alcoxilacetilo, alquiltioacetilo, alquiloxy carboniloxy, cicloalquiloxy, cicloalqueniloxy, carbamiloxy, alquilcarbamiloxy o dialquilcarbamiloxy, un éter, éster o carbamato heterocíclico o de aro o un éster o éter de alquilo o alquenilo lineal ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o un carbamato de
25 fórmula $-OCOX$, en la que X es un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como piperidino, morfolino, piperazino, N-metilpiperazino sustituidos o no sustituidos, o un carbamato de fórmula $-CONR_9R_{10}$, en la que R_9 y R_{10} son el mismo o diferente y son H, alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o aro sencillo o sustituido que tiene de 5 a 10 átomos de carbono.

30 R_8 o R_7 son H.

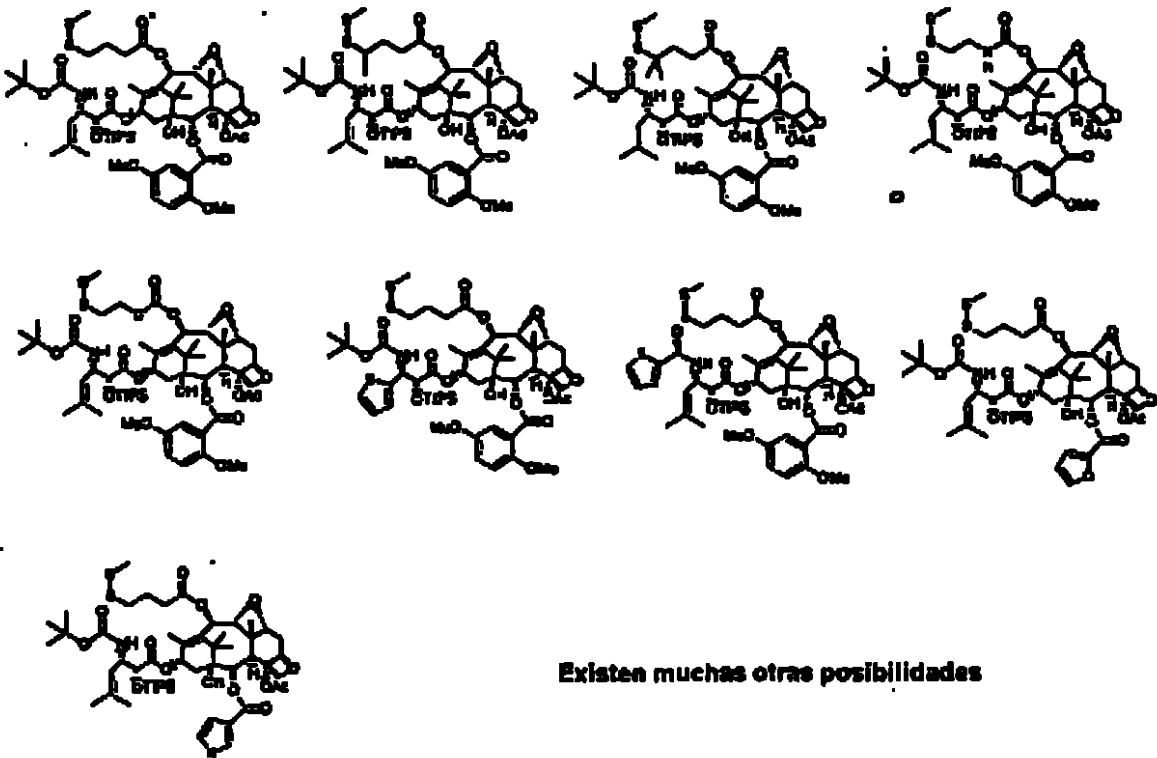
R_8 es H.

R₇ o R₈ y R forman un enlace (éter cíclico).

R₉ es un anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

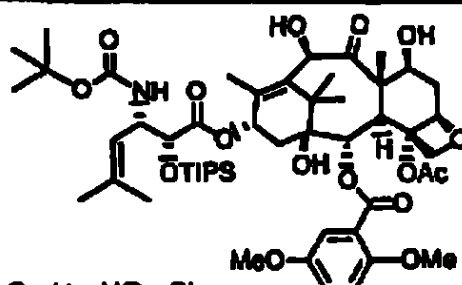
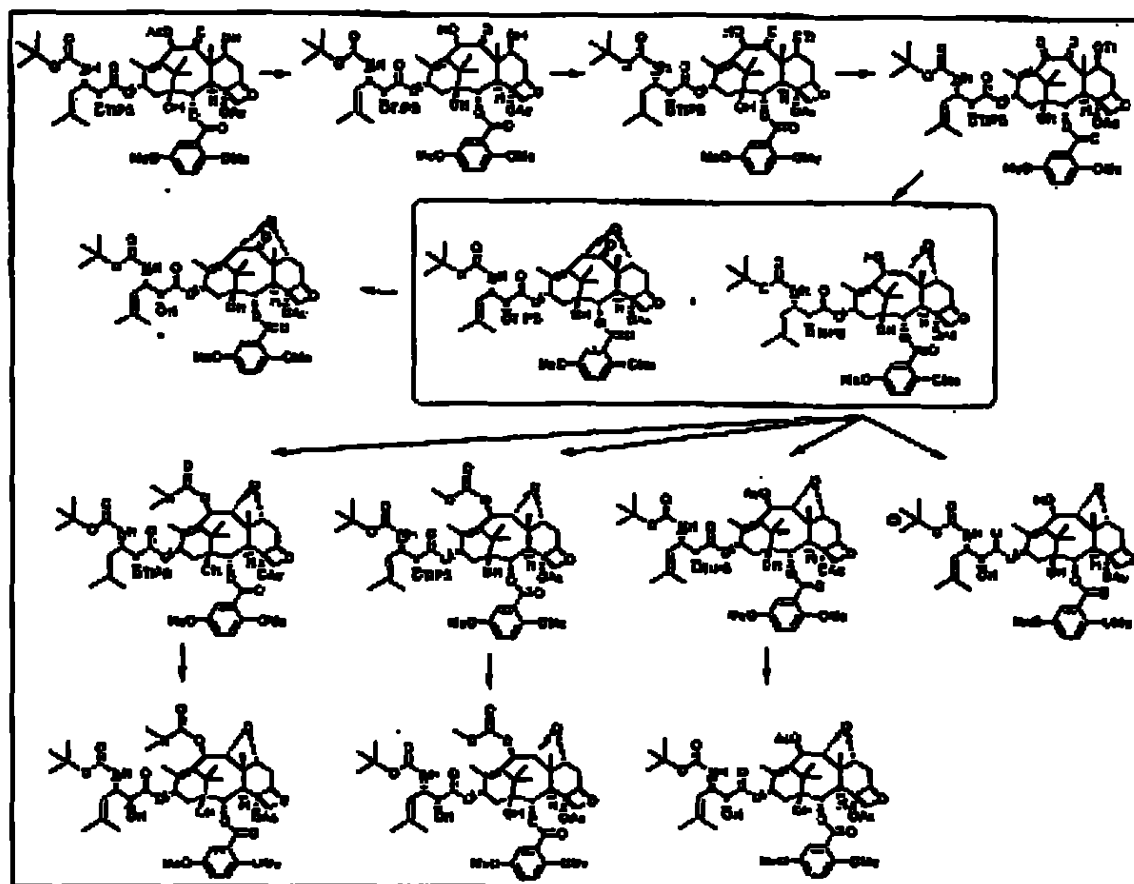
Preferiblemente, R₉ es 3-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 2,5-dimetoxifenilo, furilo, pirólo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, oxazolilo, indolilo, benzofuranilo o benzotienilo.

Se han sintetizado los siguientes compuestos de la invención:



Existen muchas otras posibilidades

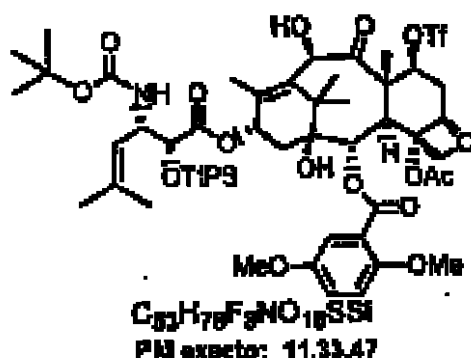
Serie con 3'-isobutenilo



$C_{52}H_{79}NO_{16}Si$
PM exacto : 1001,52

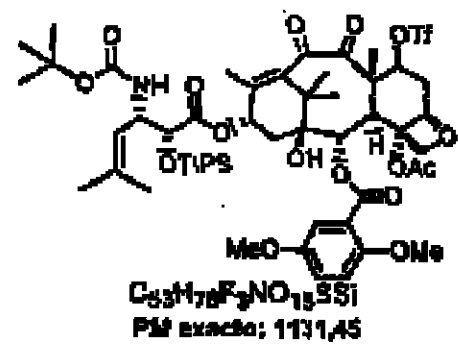
- 5 2'-(trisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoi)-docetaxel. Se añadió con agitación hidrazina monohidratada (10,5 mL) a una disolución de 10-acetoxi-2'-(trisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoi)-docetaxel (1,30 g, 1,25 mmoles) en etanol (25 mL). Después de 15 minutos se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 mL) y la fase orgánica se extrajo con cloruro de amonio (50 mL), agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó luego sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó sobre una columna de
- 10

gel de sílice utilizando acetato de etilo al 40% en hexano como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y se concentraron para dar 1,1 g de 2'-(tríisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoi)-docetaxel como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,08 (s, 24H), 1,23 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,67 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 3,17 (br s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 9 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 5,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,10 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 9,2, 3,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,0 Hz, 1H). m/z LC/MS para el C₆₂H₇₈NO₁₆SiNa⁺: calculado: 1024,5; encontrado: 1024,3.



7-(trifluorometanosulfonilo)-2'-(tríisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoi)-docetaxel. Se enfrió a -30°C en un baño de hielo seco y acetona una disolución de 2'-(tríisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxi-benzoi)-docetaxel (1,1 g, 1,1 mmoles), en cloruro de metileno (7 mL) y piridina (0,44 mL, 5,5 mmoles). Se añadió gota a gota una disolución que contenía anhídrido trifluorico (0,37 mL, 2,2 mmoles) disuelto en cloruro de metileno (0,3 mL). Se dejó que la disolución resultante se calentara a temperatura ambiente con agitación. Después de una hora se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (25 mL) y la fase orgánica se extrajo con cloruro de amonio (25 mL), agua (25 mL) y salmuera (25 mL). La fase orgánica se secó luego sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y se concentraron para dar 585 mg de 7-(trifluorometanosulfonilo)-2'-(tríisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoi)-docetaxel como un sólido. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,10 (m, 24H), 1,26 (s, 3H), 1,38 (s,

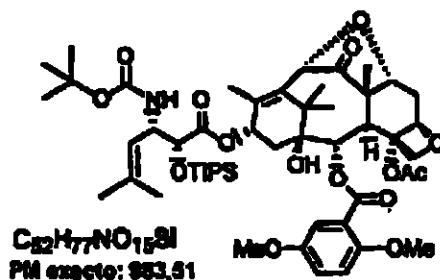
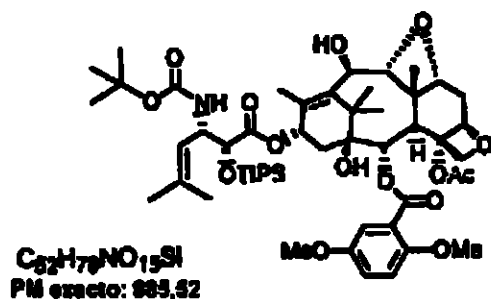
9H), 1,68 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,76 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,88 (m, 2H), 5,33 (m, 2H), 5,38 (dd, $J = 6,8, 10,4$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,13 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 3,2, 9,2$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H). m/z LC/MS para el $C_{53}H_{76}F_3NO_{18}SSiNa^+$: calculado: 1156,4; encontrado: 1156,1.



10 7-(trifluorometanosulfoniloxi)-2'-(triisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-10-oxo-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoyl)-docetaxel. A una disolución agitada de 7-(trifluorometanosulfoniloxi)-2'-(triisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoyl)-docetaxel (565 mg, 0,5 mmoles) en cloruro de metileno (20 mL) se le añadió N-óxido de 4-metilmorfolino (NMO) (117 mg, 1,00 mmoles) seguido por adición de peruterato de tetrapropilamonio (TPAP) (10 mg, 0,03 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente con seguimiento. Después de 8 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de celita y la almohadilla de celita se lavó con cloruro de metileno. El sobrenadante combinado se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 25% en hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y se concentraron para dar 325 mg de 7-(trifluorometanosulfoniloxi)-2'-(triisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-10-oxo-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoyl)-docetaxel como un sólido. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,10 (m, 21H), 1,20 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,68 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,78 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,87 (m, 2H), 5,19 (dd, $J = 8,0, 10,0$ Hz, 1H), 5,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,79 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,09 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 3,2, 9,2$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 3,2$ Hz,

57

1H). m/z LC/MS para el $C_{53}H_{79}F_3NO_{18}SSiNa^+$: calculado: 1154,4; encontrado: 1154,4.



5

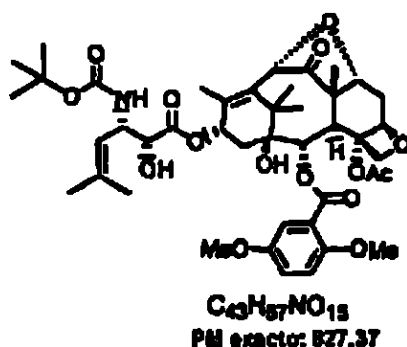
7α,9α-epoxi-2'-(triisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzol)-docetaxel. Se añadió borohidruro de sodio (58 mg, 1,5 mmoles) a una disolución bien agitada de 7-(trifluorometano-sulfonilo)-2'-(triisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-10-oxo-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzol)-docetaxel (323 mg, 0,286 mmoles) en etanol (3,5 mL). Después de 10 minutos la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y se extrajo dos veces con salmuera (15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por PTLC sobre sílice utilizando acetato de etilo al 50% en hexano como disolvente revelador para dar el producto deseado, 7α,9α-epoxi-2'-(triisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzol)-docetaxel (171 mg), y el producto secundario 7α,10α-epoxi-2'-(triisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzol)-docetaxel (78 mg).

20 7α,9α-epoxi-2'-(triisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzol)-docetaxel.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,09 (m, 24H), 1,24 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,68 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,23 – 2,33 (m, 2H), 2,34 – 2,45 (m, 2H), 2,50 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,02 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,73 – 4,83 (m, 4H), 4,98 (m, 2H), 5,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,97 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 3,2 9,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,2 Hz, 1H). m/z LC/MS para el $C_{53}H_{79}NO_{15}SiNa^+$: calculado: 1008,5; encontrado: 1008,4.

7 α ,10 α -epoxi-2'-(trisisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoi-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel.

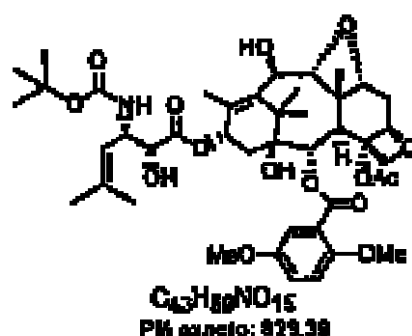
¹H NMR (CDCl₃) δ 1,10 (m, 21H), 1,19 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,66 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 3,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,39 – 4,47 (m, 4H), 4,74 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,90 (m, 1H), 5,08 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,12 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,2 Hz, 1H). m/z LC/MS para el C₅₂H₇₇NO₁₆SiNa⁺: calculado: 1006,5; encontrado: 1006,4.



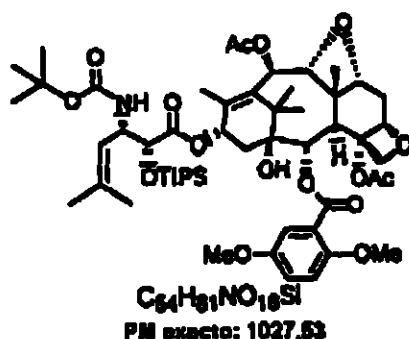
7 α ,10 α -epoxi-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoi-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel. Se enfrió a 0°C en un baño de hielo una disolución que contenía 7 α ,10 α -epoxi-2'-(trisisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoi-2-(2,5-dimetoxi-benzoil)-docetaxel (20 mg, 0,02 mmoles) disuelto en una mezcla 1:1 de acetonitrilo:piridina (2 mL). A esto se le añadió fluoruro de hidrógeno-piridina (0,2 mL) y se dejó que la disolución se calentara gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y se extinguió con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (15 mL). La fase orgánica se lavó una vez con salmuera (20 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por PTLC sobre sílice utilizando acetato de etilo al 70% en hexano como disolvente revelador. Se recogió la fracción que contenía el producto deseado y se lavó con acetato de etilo en el filtro. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío para dar 12 mg de 7 α ,10 α -epoxi-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoi-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,19 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,73 (s, 6H), 1,85 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,28 – 2,42 (m, 4H), 3,69 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,25 (dd, J = 2,4, 4,4, 1H), 4,34 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 6,0 Hz,

1H), 4,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,62 (m, 2H), 5,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 5,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 3,2, 9,2$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H). m/z LC/MS para el $C_{43}H_{57}NO_{15}SiNa^+$: calculado: 850,4; encontrado: 850,3.

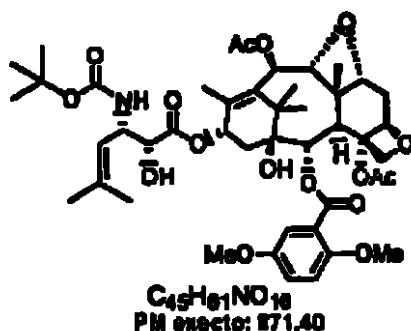
6



7 α ,9 α -epoxi-2'-desferri-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel. Se enfrió a 0°C en un baño de hielo una disolución que contenía 7 α ,9 α -epoxi-2'-(trisopropilsililoxi)-3'-desferri-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel (25 mg, 0,025 mmoles) disuelto en una
10 mezcla 1:1 de acetonitrilo:piridina (20 mL). A esto se le añadió fluoruro de hidrógeno-piridina (0,25 mL) y se dejó que la disolución se calentara gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y se extinguió con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (15 mL). La fase orgánica se lavó una vez con salmuera (20 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por PTLC sobre sílice utilizando acetato de etilo al 70% en hexano como disolvente revelador. Se recogió la fracción que contenía el
15 producto deseado y se lavó con acetato de etilo en el filtro. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío para dar 12 mg de 7 α ,9 α -epoxi-3'-desferri-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel como un sólido blanco. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,12 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,73 (s, 6H), 1,80 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,15 – 2,21 (m, 1H), 2,23 – 2,28 (m, 1H), 2,36 – 2,44 (m, 1H), 2,43 – 2,49 (m, 1H), 2,52 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,75 (br s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,93
20 (s, 3H), 4,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 2,4, 4,8$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,76 – 4,83 (m, 4H), 4,91 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,01 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 3,2, 9,2$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H). m/z LC/MS para el $C_{43}H_{57}NO_{15}Na^+$: calculado: 852,4; encontrado: 852,3.

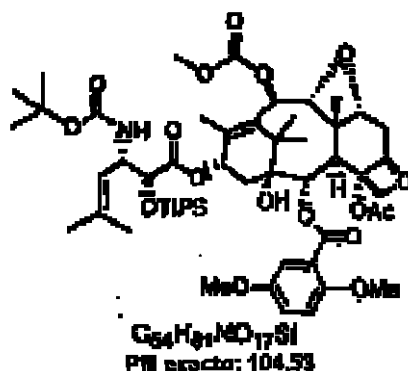


- 7α,9α-epoxi-2'-(triisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoi-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-acetoxi-docetaxel.** A una disolución de 7α,9α-epoxi-2'-(triisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoi-2-(2,5-
- 5 dimetoxibenzoil)-docetaxel (85 mg, 0,086 mmoles) disuelto en piridina (1 mL) en atmósfera de nitrógeno, se le añadió dimetilaminopiridina (DMAP) (16 mg, 0,13 mmoles) y anhídrido acético (0,025 mL, 0,26 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después de 4 horas se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó una vez con salmuera (25 mL). Se separó la fase orgánica,
- 10 se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por PTLC sobre sílica utilizando acetato de etilo al 50% en hexano como disolvente revelador. Se recogió la fracción que contenía el producto deseado y se lavó con acetato de etilo en el filtro. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío para dar 75 mg de 7α,9α-epoxi-2'-(triisopropilsililoxi)-3'-
- 15 desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoi-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-acetoxi-docetaxel como un sólido blanco. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,10 (m, 21H), 1,22 (s, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,67 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,31 (m, 3H), 2,48 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,98 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,82 (d,
- 20 $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,93 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,70 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,89 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 3,2$ 9,2 Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H). m/z LC/MS para el $C_{64}H_{81}NO_{18}SiNa^+$: calculado: 1050,5; encontrado: 1050,5.

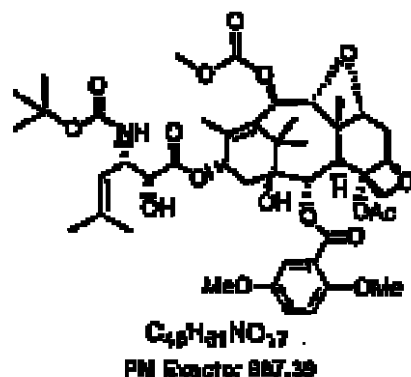


7α,9α-epoxi-3'-desferil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimethoxybenzoil)-10-acetoxi-docetaxel. Se enfrió a 0°C en un baño de hielo una disolución que contenía 7α,9α-epoxi-2'-(triisopropilsililo)-3'-desferil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimethoxybenzoil)-10-acetoxi-docetaxel (75 mg, 0,073 mmoles) disuelto en una mezcla 1:1 de acetonitrilo:piridina (3 mL). A esto se le añadió fluoruro de hidrógeno-piridina (0,5 mL) y se dejó que la disolución se calentara gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se extinguió con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (25 mL). La fase orgánica se lavó una vez con salmuera (30 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por PTLC sobre sílice utilizando acetato de etilo al 70% en hexano como disolvente revelador. Se recogió la fracción que contenía el producto deseado y se lavó con acetato de etilo en el filtro. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío para dar 52 mg de 7α,9α-epoxi-3'-desferil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimethoxybenzoil)-10-acetoxi-docetaxel. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,26 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,74 (s, 6H), 1,76 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,91 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,02 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,88 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 5,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,01 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 3,2 9,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,2 Hz, 1H). m/z LC/MS para el C₄₅H₆₁NO₁₆Na⁺: calculado: 894,4; encontrado: 894,5.

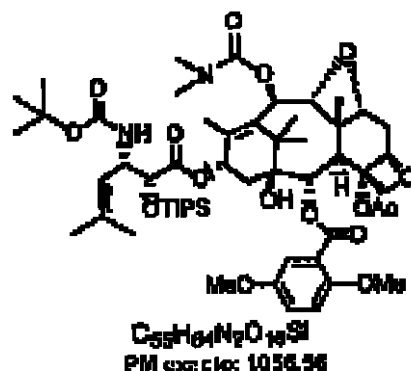
B



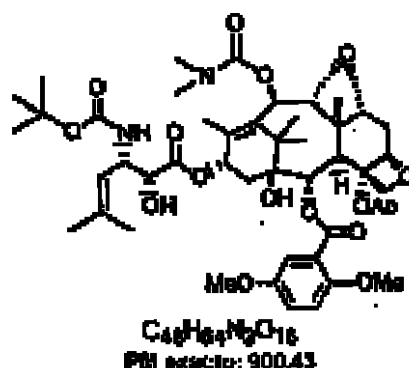
- 7 α ,9 α -epoxi-2'-(triisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-metoxycarboniloxi-docetaxel. Se enfiló a -40°C en un baño de hielo seco y acetona una disolución de 7 α ,9 α -epoxi-2'-(triisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel (28 mg, 0,029 mmoles) disuelto en tetrahidrofurano anhidro (0,85 mL) en atmósfera de nitrógeno. A esta disolución se le añadió LHMDS 1,0M (0,04 mL, 0,039 mmoles) y se agitó durante 15 minutos. A esto se le añadió cloroformato de metilo (0,003 mL, 0,036 mmoles) y la reacción se siguió a -40°C. Después de una hora se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (15 mL) y se extrajo con agua (15 mL) seguido por lavado de la fase orgánica con salmuera (15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por PTLC sobre sílica utilizando metanol al 5% en cloruro de metileno como disolvente revelador. Se recogió la fracción que contenía el producto deseado y se lavó con acetato de etilo en el filtro. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío para dar 9 mg de 7 α ,9 α -epoxi-2'-(triisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-metoxycarboniloxi-docetaxel como un sólido blanco. 1H NMR (CDCl₃) δ 1,10 (m, 21H), 1,22 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,68 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,30 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,98 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,91 (m, 3H), 5,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,93 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 3,2 9,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 3,2 Hz, 1H). m/z LC/MS para el $C_{54}H_{81}NO_{17}SiNa^+$: calculado: 1068,5; encontrado: 1068,3.



7 α ,9 α -epoxi-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-
 dimetoxibenzoil)-10-metoxicarboniloxi-docetaxel. Se enfrió a 0°C en un baño de
 hielo una disolución que contenía 7 α ,9 α -epoxi-2'-(trisisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-
 5 (isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-metoxicarboniloxi-docetaxel (8
 mg, 0,008 mmoles) disuelta en una mezcla 1:1 de acetonitrilo:piridina (1,2 mL). A
 esto se le añadió fluoruro de hidrógeno-piridina (0,15 mL) y se dejó que la disolución
 se calentara gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de 16 horas, la
 mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y se extinguió con una
 10 disolución saturada de bicarbonato de sodio (15 mL). La fase orgánica se lavó una
 vez con salmuera (15 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y
 se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por PTLC sobre sílice utilizando
 acetato de etilo al 80% en hexano como disolvente revelador. Se recogió la fracción
 que contenía el producto deseado y se lavó con acetato de etilo en el filtro. Las
 15 fases orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío para dar 4 mg de 7 α ,9 α -
 epoxi-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-
 metoxicarboniloxi-docetaxel. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,25 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,40 (s,
 9H), 1,73 (s, 6H), 1,76 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,25 (m, 1H),
 2,34 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,83 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,01
 20 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,90 (s, 1H),
 4,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,55 (d, J
 = 6,0 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,03 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,2 Hz,
 1H), 7,08 (dd, J = 3,2 9,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,2 Hz, 1H). m/z LC/MS para el
 $C_{45}H_{51}NO_{17}Na^+$: calculado: 910,4; encontrado: 910,4.



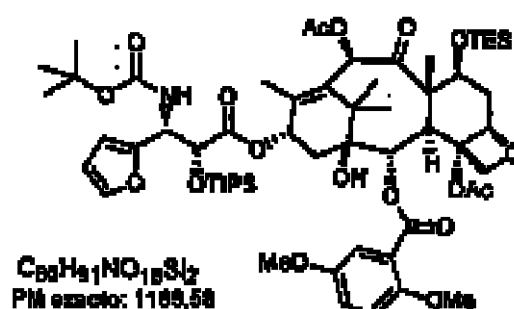
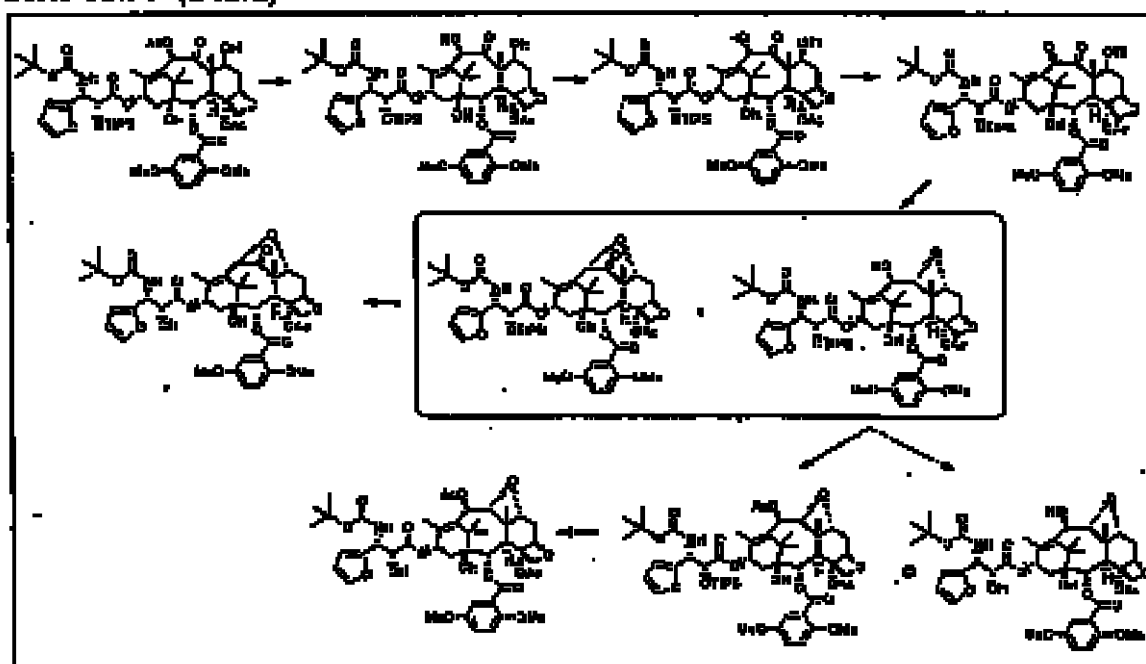
- 7α,9α-epoxi-2'-(trisopropilsiloxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoyl-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-dimetilaminocarboniloxi-docetaxel.** Se enfrió a $-40^{\circ}C$ en un baño de hielo seco y acetona una disolución de 7α,9α-epoxi-2'-(trisopropilsiloxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoyl-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel (28 mg, 0,029 mmoles) disuelto en tetrahidrofurano anhidro (0,65 mL) en atmósfera de nitrógeno. A esta disolución se le añadió LiHMDS 1,0M (0,04 mL, 0,039 mmoles) y se agitó durante 16 minutos. A esto se le añadió cloruro de dimetilcarbamillo (0,003 mg, 0,031 mmoles) y se siguió la reacción a $-40^{\circ}C$.
- Después de una hora se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (15 mL) y se extrajo con agua (15 mL) seguido por lavado de la fase orgánica con salmuera (15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por PTLC sobre sílice utilizando metanol al 5% en cloruro de metileno como disolvente revelador. Se recogió la fracción que contenía el producto deseado y se lavó con acetato de etilo en el filtro. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío para dar 20 mg de 7α,9α-epoxi-2'-(trisopropilsiloxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoyl-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-dimetilaminocarbonyloxy-docetaxel como un sólido blanco. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,10 (m, 21H), 1,23 (s, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,66 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,31 (m, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,93 m(s, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,98 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,88 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,92 (m, 2H), 5,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,71 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,83 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 3,2$ 9,2 Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H).
- m/z LC/MS para el $C_{55}H_{84}N_2O_{14}SiNa^+$: calculado: 1079,6; encontrado: 1079,5.



7 α ,9 α -epoxi-3'-desferil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-dimetilaminocarbonyloxi-docetaxel. Se enfrió a 0°C en un baño de hielo una disolución que contenía 7 α ,9 α -epoxi-2'-(trisisopropilsililo)-3'-desferil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-dimetilaminocarbonyloxi-docetaxel (20 mg, 0,010 mmoles) disuelto en una mezcla 1:1 de acetonitrilo:piridina (1,2 mL). A esto se le añadió fluoruro de hidrógeno-piridina (0,26 mL) y se dejó que la disolución se calentara gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (16 mL) y se apagó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (15 mL). La fase orgánica se lavó una vez con salmuera (15 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por PTLC sobre sílice utilizando acetato de etilo al 70% en hexano como disolvente revelador. Se recogió la fracción que contenía el producto deseado y se lavó con acetato de etilo en el filtro. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío para dar 12 mg de 7 α ,9 α -epoxi-3'-desferil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoyl-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-10-dimetilaminocarbonyloxi-docetaxel.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,24 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,73 (s, 6H), 1,74 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,02 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,89 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,02 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 3,2 9,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,2 Hz, 1H). m/z LC/MS para el $C_{48}H_{64}N_2O_{16}Na^+$: calculado: 923,4; encontrado: 923,4.

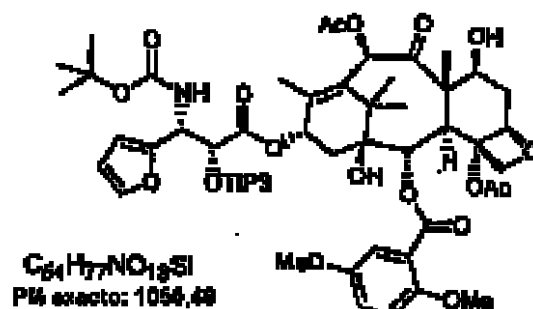
Serie con 3'-(2-furil)



5

10-acetoxi-7-(triethylsilo)-2'-(trisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel. Se disolvió en THF anhidro (20 mL) una mezcla de (3R,4S)-1-ter-butoxicarbonil-3-trisopropilsililo-4-(2-furil)-azetidín-2-ona (1,27 g, 3,11 mmoles) y 7-(triethylsilo)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-
 10 bacatín III (1,9 g, 2,5 mmoles). Se enfrió la mezcla a -40°C y se añadió gota a gota LiHMDS 1,0M (3,5 mL, 3,5 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción entre -40 y -20°C durante 1 hora, después de lo cual fue completa. La reacción se extinguió con
 16 cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL x 1), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 30% en mezcla de hexanos como eluyente, obteniéndose 10-acetoxi-7-(triethylsilo)-2'-(trisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel como un sólido blanco (2,88 g.

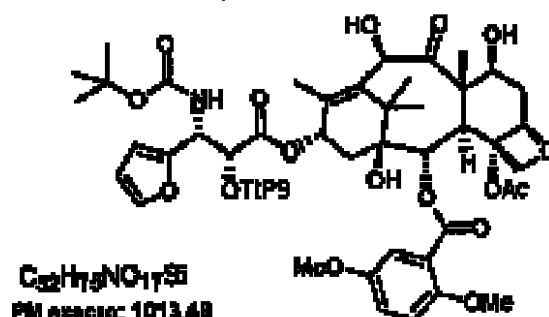
98%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,53 (m, 6H), 0,89 (m, 30H), 1,16 (s, 6H), 1,36 (s, 9H), 1,69 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,84 (d, $J = 8,0$, 1H), 4,89 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,24 (m, 2H), 5,61 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,12 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,18 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,27 (dd, $J = 3,2, 2,0$ Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,28 (br s, 1H). m/z LC/MS para el $\text{C}_{60}\text{H}_{81}\text{NO}_{16}\text{Si}_2\text{Na}^+$: calculado: 1192,6; encontrado: 1192,3.



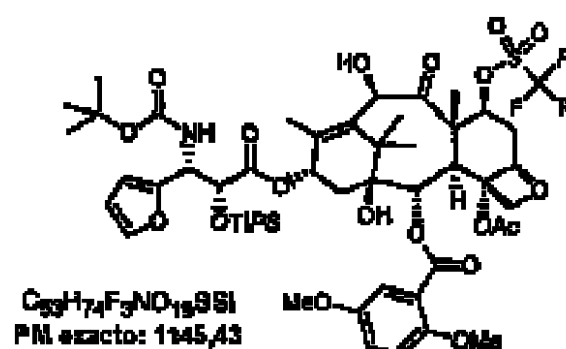
10

10-acetoxi-2'-(trisopropilsililoxy)-3'-desferil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoi)-docetaxel. Se disolvió 10-acetoxi-7-(triethylsililoxy)-2'-(trisopropilsililoxy)-3'-desferil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoi)-docetaxel (670 mg, 0,57 mmoles) en etanol (2,5 mL). Se añadió gota a gota una disolución de ácido clorhídrico al 5% en etanol (5,0 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas, después de lo cual la reacción fue completa. La reacción se extinguió con bicarbonato de sodio acuoso saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo (75 mL x 2). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua (25 mL x 1) y salmuera (25 mL x 1), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El 10-acetoxi-2'-(trisopropilsililoxy)-3'-desferil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoi)-docetaxel bruto se utilizó sin purificación: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,92 (m, 21H), 1,12 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,70 (s, 3H), 1,85 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,26 (d, $J = 8,4$, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,80 (m, 2H), 5,24 (m, 2H), 5,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,19 (m, 2H), 6,30 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 9,2$, 1H), 7,00 (dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,30 (br s, 1H). m/z LC/MS para el $\text{C}_{64}\text{H}_{77}\text{NO}_{16}\text{SiNa}^+$: calculado: 1078,5; encontrado: 1078,3.

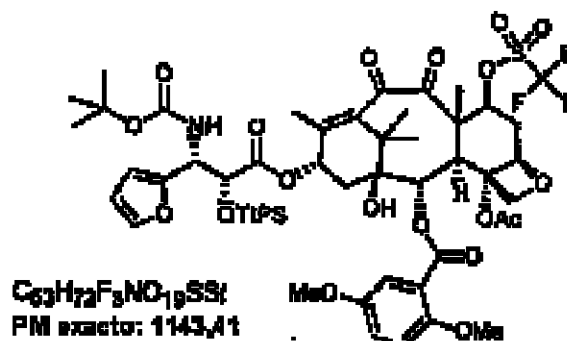
25



2'-(triisopropilsililoxi)-3'-desferri-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimeto-xi-benzoil)-docetaxel. Se disolvió 10-acetoil-2'-(triisopropilsililoxi)-3'-desferri-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimeto-xi-benzoil)-docetaxel (805 mg, 0,673 mmoles) en etanol (12,0 mL). Se añadió gota a gota hidrazina monohidratada (5,0 mL) durante 5 minutos, después de lo cual la reacción fue completa. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extinguió con cloruro de amonio saturado. El producto se extrajo con acetato de etilo (75 mL x 2), se lavó con agua (25 mL x 1) y salmuera (25 mL x 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó en una columna de gel de sílica con acetato de etilo al 40% en mezcla de hexanos como eluyente, obteniéndose 2'-(triisopropilsililoxi)-3'-desferri-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-(2,5-dimeto-xi-benzoil)-docetaxel como un sólido blanco (507,6 mg, 87%, dos etapas): 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,95 (m, 21H), 1,11 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,79 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 3,29 (br s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,88 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,19 (m, 2H), 4,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,91 (m, 2H), 5,24 (m, 3H), 5,65 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,21 (m, 2H), 6,31 (dd, J = 3,2, 1,6, 1H), 6,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 9,2, 3,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,30 (br s, 1H). m/z LC/MS para el $C_{32}H_{75}NO_{17}SiNa^+$: calculado: 1036,5; encontrado: 1036,3.

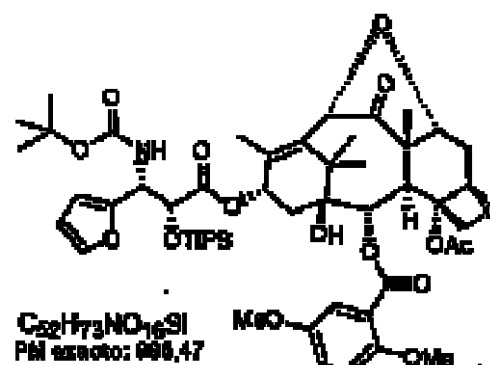
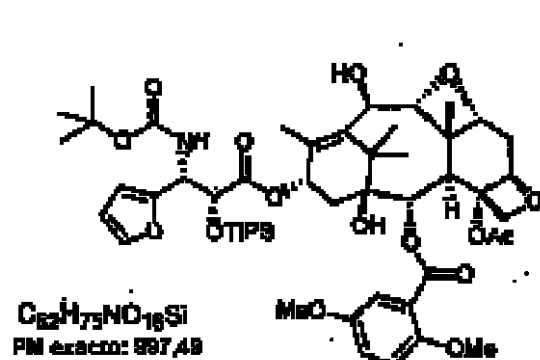


7-(trifluorometanosulfonilo)-2'-(trisisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel. Se disolvió 2'-(trisisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel (1,7 g, 1,68 mmoles) en cloruro de metileno (10,0 mL) y se enfrió a -30°C. Se añadió piridina (0,66 mL, 8,4 mmoles), seguido por anhídrido triflico (0,57 mL, 3,4 mmoles) en cloruro de metileno (0,5 mL), que hace que la mezcla de reacción se vuelva amarilla. Se calentó la reacción a 0°C lentamente durante 1 hora, punto en el que la reacción fue completa. El producto se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 1), se lavó con agua (50 mL x 1) y salmuera (50 mL x 1), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 25% en mezcla de hexano como eluyente, obteniéndose el 7-(trifluorometanosulfonilo)-2'-(trisisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel como un sólido blanco (1,44 g, 75%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,94 (m, 21H), 1,09 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,92 (m, 6H), 2,30 (m, 5H), 2,40 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,89 (m, 2H), 5,24 (m, 2H), 5,38 (m, 2H), 5,64 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,21 (m, 2H), 6,30 (dd, $J = 3,2, 1,6$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,2 (dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,30 (br s, 1H). m/z LC/MS para el $\text{C}_{53}\text{H}_{74}\text{F}_3\text{NO}_{19}\text{SSiNa}^+$: calculado: 1168,4; encontrado: 1168,4.



7-(trifluorometanosulfonilo)-2'-(trisisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-10-oxo-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel. A una disolución agitada de 7-(trifluorometanosulfonilo)-2'-(trisisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel (1,44 g, 1,26 mmoles) en cloruro de metileno (30 mL) se le añadió N-óxido de 4-metilmorfolino (NMO) (590 mg, 5 mmoles) seguido por adición de permutenato de tetrapropilamonio (TPAP) (62 mg, 0,18 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente con seguimiento.

Después de 8 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de celita y la simonadilla de celita se lavó con cloruro de metileno. El sobrenadante combinado se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10% en hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y se concentraron para dar 619 mg de 7-(trifluorometanosulfonilo)-2'-(trilisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-10-oxo-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel como un sólido. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,91 (m, 21H), 1,15 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,89 (s, 6H), 2,14 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,67 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,85 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,17 (m, 1H), 5,24 (m, 2H), 5,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,14 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 3,2$, 1,6 Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 9,2$, 3,2 Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,29 (br s, 1H). m/z LC/MS para el $\text{C}_{53}\text{H}_{73}\text{F}_3\text{NO}_{16}\text{SiNa}^+$: calculado: 1166,4; encontrado: 1166,1.



7 α ,9 α -epoxi-2'-(trilisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel y 7 α ,10 α -epoxi-2'-(trilisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel.

Se añadió borohidruro de sodio (102 mg, 2,7 mmoles) a 7-(trifluorometanosulfonilo)-2'-(2-trilisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-10-oxo-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel (618 mg, 0,54 mmoles) disuelto en etanol (7,0 mL). Después de 5 minutos, la reacción fue completa y se diluyó con acetato de etilo. El producto se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 1), se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL x 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 60% en mezcla de hexanos como eluyente,

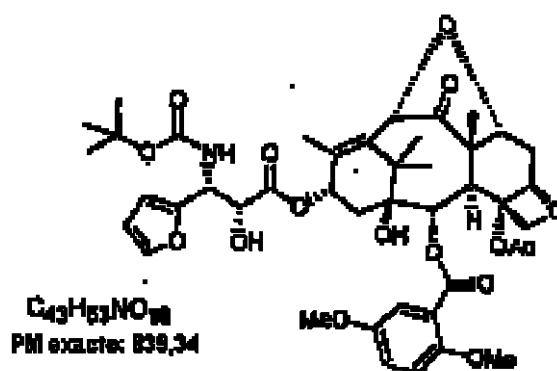
obteniéndose el 7 α ,9 α -epoxi-2'-(trisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoi)-docetaxel (258 mg, 48%) y 7 α ,10 α -epoxi-2'-(trisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoi)-docetaxel (231 43%).

5 7 α ,9 α -epoxi-2'-(trisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoi)-docetaxel.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,92 (m, 21H), 1,08 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,77 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,33 (m, 4H), 2,56 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,01 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,77 (m, 3H), 4,92 (br s, 1H), 4,95 (br s, 1H), 5,27 (m, 2H), 5,84 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,06 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,28 (dd, $J = 3,2, 2,0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,2, 3,2$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H). m/z LC/MS para el $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{NO}_{16}\text{SiNa}^+$: calculado: 1020,5; encontrado: 1020,4.

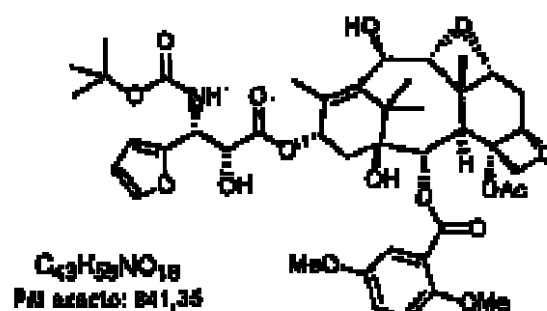
15 7 α ,10 α -epoxi-2'-(trisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoi)-docetaxel.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,95 (m, 21H), 1,15 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,83 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,20-2,36 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,40 (m, 3H), 4,78 (br s, 1H), 4,92 (br s, 1H), 5,06 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,25 (m, 2H), 5,36 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,18 (m, 2H), 6,27 (dd, $J = 2,8, 1,6$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,2, 3,2$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,29 (br s, 1H). m/z LC/MS para el $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{NO}_{16}\text{SiNa}^+$: calculado: 1018,5; encontrado: 1018,4.



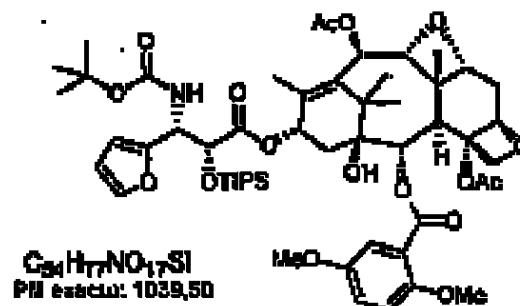
72

- 7 α ,10 α -epoxi-3'-desfenil-3'(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel. Se disolvió 7 α ,10 α -epoxi-2'-(trisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel (49,1 mg, 0,049 mmoles) en piridina-acetonitrilo (1/1, 2,0 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió HF/piridina (70:30, 0,5 mL) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se diluyó con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado adicional (15 mL x 2) y las fases acuosas combinadas se lavaron con acetato de etilo (40 mL x 2). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua (15 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50% en mezcla de hexanos como eluyente, produciendo 7 α ,10 α -epoxi-3'-desfenil-3'(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel (33,5 mg, 81%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,16 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,79 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,34 (m, 3H), 3,58 (s, 1H), 3,60 (dd, J = 7,2, 2,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,93 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,81 (br s, 1H), 5,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,34 (m, 3H), 6,16 (br s, 1H), 6,26 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 3,2, 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 9,2, 3,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H). m/z LC/MS para el C₄₃H₅₃NO₁₈Na⁺: calculado: 882,3; encontrado: 882,3.



- 7 α ,9 α -epoxi-3'-desfenil-3'(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel. Se disolvió 7 α ,9 α -epoxi-2'-(trisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel en piridina-acetonitrilo (1/1, 1,5 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió HF/piridina (70:30, 0,2 mL) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se diluyó con

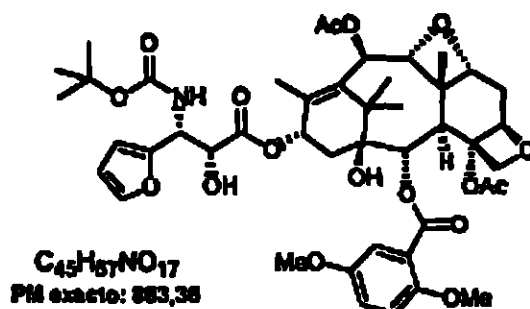
acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado adicional (10 mL x 2). Las fases acuosas combinadas se lavaron con acetato de etilo (20 mL x 2). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron entonces con agua (10 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice con acetato de etilo al 75% en mezcla de hexanos como eluyente, produciendo 7 α ,9 α -epoxi-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel como un sólido blanco (10,26 mg, 70%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,08 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,77 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,71 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,02 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,78 (m, 3H), 4,88 (br s, 1H), 5,32 (m, 2H), 5,63 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,01 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 3,2, 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,2, 3,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 0,8 Hz, 1H). m/z LCMS para el C₄₃H₅₃NO₁₆Na⁺: calculado: 864,5; encontrado: 864,3.



7 α ,9 α -epoxi-2'-(triisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-acetoxi-docetaxel. Se añadieron anhídrido acético (8,1 μ L, 0,858 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,043 mmoles) a una disolución de 7 α ,9 α -epoxi-2'-(triisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel (28,5 mg, 0,0286 mmoles) en piridina (0,5 mL). La reacción fue completa después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 1), se lavó con agua (15 mL x 1) y salmuera (15 mL x 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50% en mezcla de hexanos como eluyente, produciendo 7 α ,9 α -epoxi-2'-(triisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-acetoxi-docetaxel como un sólido blanco (25 mg, 85%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,95 (m, 21H), 1,26 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,78 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,40 (m, 4H), 3,66 (s, 1H), 3,80 (s, 3H),

24
24

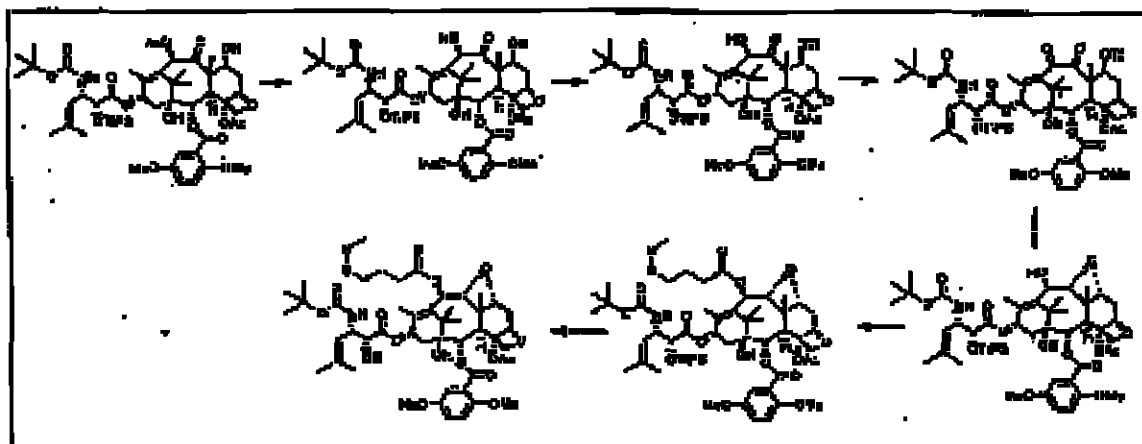
3,97 (s, 3H), 4,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,27 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,82 (dd, $J = 8,4, 6,0$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,85 (br s, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,72 (m, 2H), 6,01 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J = 3,2$, 1H), 6,32 (dd, $J = 3,2, 1,6$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 3,2$, 1H), 7,34 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H). m/z LC/MS para el $C_{44}H_{57}NO_{17}SiNa^+$: calculado: 1062,5; encontrado: 1062,5.



7 α ,9 α -epoxi-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-acetoxi-docetaxel. Se disolvió 7 α ,9 α -epoxi-2'-(trisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-acetoxi-docetaxel (2,5 mg, 0,025 mmoles) en piridina-acetonitrilo (1/1, 1,5 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió HF/piridina (70:30, 0,25 mL) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se diluyó con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado adicional (10 mL x 2). Las fases acuosas combinadas se lavaron con acetato de etilo (25 mL x 2). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron entonces con agua (10 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice con acetato de etilo al 80% en mezcla de hexanos como eluyente obteniéndose como producto final 7 α ,9 α -epoxi-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-acetoxi-docetaxel (17,2 mg, 78%): 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,24 (s, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,74 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 2,27 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,79 (s, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,01 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 5,6, 8,8$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,89 (br s, 1H), 5,34 (m, 2H), 5,65 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,70 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,02 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H). m/z LC/MS para el $C_{46}H_{57}NO_{17}Na^+$: calculado: 906,4; encontrado: 906,4.

25

Serie con 3'-isobutenilo con conectores 59



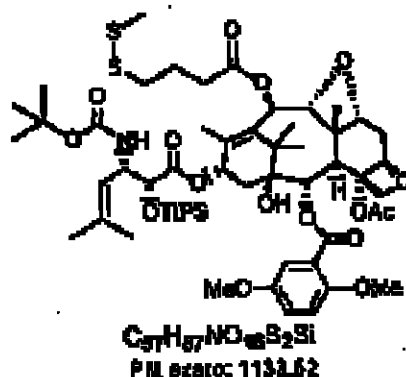
Previamente se han descrito los siguientes intermedios:

5 2'-(trisisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel,

7-(trifluorometanosulfoniloxi)-2'-(trisisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel,

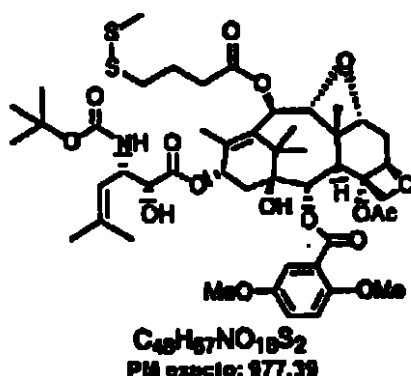
10 7-(trifluorometanosulfoniloxi)-2'-(trisisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-10-oxo-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel,

7 α ,8 α -epoxi-2'-(trisisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel.



15 7 α ,8 α -epoxi-2'-(trisisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-(4-metilftiobutanoil)-docetaxel. A una disolución de 7 α ,8 α -epoxi-2'-(trisisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel (28 mg, 0,029 mmoles) disuelto en

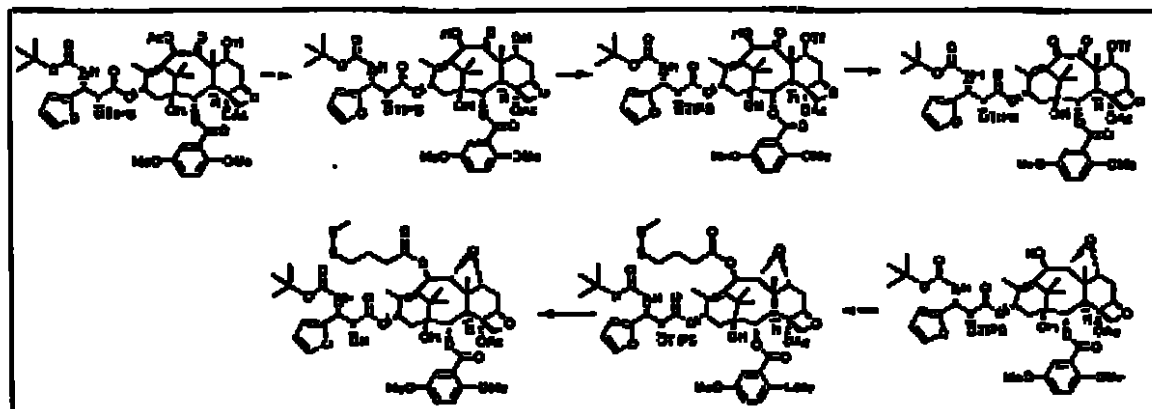
cloruro de metileno (1,5 mL) en atmósfera de nitrógeno, se le añadió DMAP (3,5 mg, 0,028 mmoles) y ácido 4-metilditiobutanoico (4 mL, 0,28 mmoles). A esta mezcla se le añadió diisopropilcarbodiimida (0,045 mL, 0,28 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se extinguió entonces con cloruro de amonio (15 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (20 mL). La fase orgánica se lavó luego con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por PTLC sobre sílica utilizando acetato de etilo al 40% en hexano como disolvente revelador. Se recogió la fracción que contenía el producto deseado y se lavó con acetato de etilo en el filtro. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío para dar 23 mg de 7 α ,9 α -epoxi-2'-(trisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-(4-metilditiobutanoil)-docetaxel como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,10 (m, 21H), 1,21 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,68 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 2,06 (dt, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,31 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,49 (m, 3H), 2,74 (dt, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,98 (s, 4H), 4,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,71 (solapado d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,90 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 3,2 9,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H). *m/z* LC/MS para el C₅₇H₅₇NO₁₆S₂SiNa⁺: calculado: 1156,5; encontrado: 1156,2.



7 α ,9 α -epoxi-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-(4-metilditiobutanoil)-docetaxel. Se enfrió a 0°C en un baño de hielo una disolución que contenía 7 α ,9 α -epoxi-2'-(trisopropilsililo)-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-(4-metilditiobutanoil)-docetaxel (23 mg, 0,02 mmoles) disuelto en una mezcla 1:1 de acetonitrilo:piridina (1,6 mL). A esto se le añadió fluoruro de hidrógeno-piridina (0,25 mL) y se dejó que la disolución

se calentara gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y se extinguió con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (15 mL). La fase orgánica se lavó una vez con salmuera (15 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por PTLC sobre sílica utilizando acetato de etilo al 65% en hexano como disolvente revelador. Se recogió la fracción que contenía el producto deseado y se lavó con acetato de etilo en el filtro. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío para dar 16 mg de 7 α ,9 α -epoxi-3'-desfenil-3'-(isobutenil)-2-desbenzoi-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-(4-metilditiobutanoil)-docetaxel. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,25 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,73 (s, 6H), 1,74 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,73 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,83 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,00 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,84 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,00 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 3,2 9,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,2 Hz, 1H). m/z LC/MS para el C₄₈H₆₇NO₁₆S₂Na⁺: calculado: 1000,4; encontrado: 1000,2.

Series con 3'-2-furil con conectores SS.



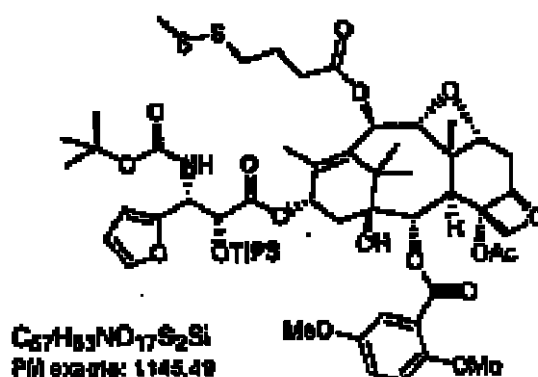
Previamente se han descrito los siguientes intermedios:

2'-(trisisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'(2-furil)-2-desbenzoi-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel,

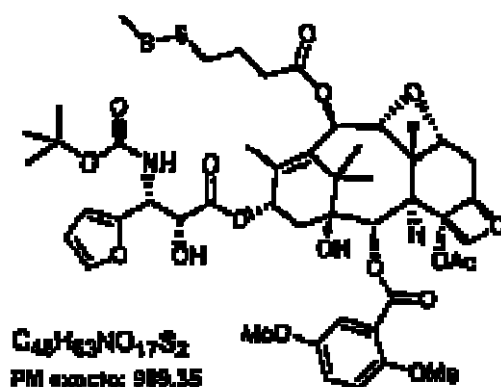
7-(trifluorometanosulfoniloxi)-2'-(trisisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'(2-furil)-2-desbenzoi-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel,

7-(trifluorometanosulfoniloxi)-2'-(trisisopropilsililoxi)-3'-desfenil-3'(2-furil)-10-oxo-2-desbenzoi-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel,

7 α ,9 α -epoxi-2'-(trisisopropilsiloxi)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel



- 7 α ,9 α -epoxi-2'-(trisisopropilsiloxi)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-(4-metildilobutanol)-docetaxel. Se añadieron DMAP (4,6 mg, 0,0374 mmoles), ácido 4-metildilobutanolico (62 mg, 0,374 mmoles) y DIC (58,5 μ L, 0,0374 mmoles) a una disolución de 7 α ,9 α -epoxi-2'-(trisisopropilsiloxi)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-docetaxel (37,3 mg, 0,0374 mmoles) en cloruro de metileno (0,5 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual la reacción fue completa y se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado. El producto se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 2), se lavó con agua (15 mL x 1) se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50% en hexano como eluyente obteniéndose 7 α ,9 α -epoxi-2'-(trisisopropilsiloxi)-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-(4-metildilobutanol)-docetaxel (48,2 mg, 100%): 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,92 (m, 21H), 1,24 (m, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,73 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,32 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,44-2,56 (m 3H), 2,72 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,77 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,92 (br s, 1H), 4,97 (s, 1H), 5,28 (s, 2H) 5,68 (m, 2H), 5,98 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 3,2, 2,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 9,2, 3,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,2, 1H). m/z LC/MS para el $C_{57}H_{83}NO_{17}S_2SiNa^+$: calculado: 1168,5; encontrado: 1168,4.



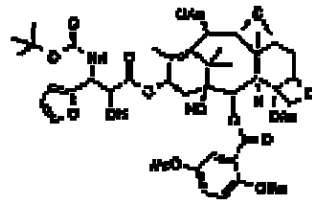
7 α ,9 α -epoxi-3'-desferal-3'-(2-furyl)-2-desbenzoyl-2-(2,5-dimetoxibenzoyl)-
 10-(4-metilditiobutanoil)-docetaxel. Se disolvió 7 α ,9 α -epoxi-2'-(trisopropilsililo)-
 3'-desferal-3'-(2-furyl)-2-desbenzoyl-2-(2,5-dimetoxibenzoyl)-10-(4-metilditiobutanoil)-
 5 docetaxel (42,8 mg, 0,0374 mmoles) en piridina-acetonitrilo (1/1, 3,0 mL) y se enfrió
 a 0°C. Se añadió HF/piridina (70:30, 0,5 mL) y se dejó que la mezcla de reacción se
 calentara lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se
 extinguió con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se diluyó con acetato de etilo.
 La fase de acetato de etilo se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado
 10 adicional (15 mL x 2) y las fases acuosas combinadas se lavaron con acetato de
 etilo (40 mL x 2). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua (15
 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El
 residuo bruto se purificó sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50% en mezcla de
 hexanos como eluyente obteniéndose 7 α ,9 α -epoxi-3'-desferal-3'-(2-furyl)-2-
 15 desbenzoyl-2-(2,5-dimetoxibenzoyl)-10-(4-metilditiobutanoil)-docetaxel (22,9 mg,
 62%, 2 etapas): 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,24 (m, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,74 (s, 3H), 1,93 (s,
 3H), 2,04 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,42-2,50
 (m, 3H), 2,72 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H),
 3,93 (s, 3H), 3,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 7,2 Hz,
 20 1H), 4,70 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 8,8, 6,6 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H),
 4,88 (br s, 1H), 5,33 (br s, 2H), 5,67 (m, 2H), 6,01 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,28 (d, J =
 3,2, 1H), 6,32 (dd, J = 3,2, 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 9,2,
 3,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 3,2, 1H), 7,35 (m, 1H). m/z LC/MS para el $C_{48}H_{53}O_{17}S_2Na^+$:
 calculado: 1012,3; encontrado: 1012,3.

25

La actividad de los compuestos de la presente invención se determinó
 siguiendo el procedimiento descrito por Riou, Naudin y Lavelle en *Biochemical and
 Biophysical Research Communications*, Vol. 187, N°1, 1992, pág. 164-170.

80

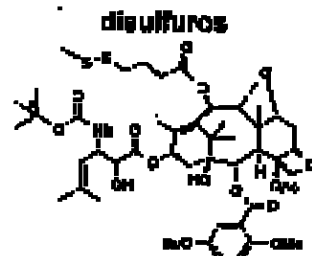
taxoids	IGT#	A549	MCF7
no disulfuros			
	IGT-11-031	0,043	0,043
	IGT-11-032	0,014	0,014
	IGT-15-008	0,03	0,014
	IGT-15-013	0,039	0,017
	IGT-15-014	0,03	0,024
	IGT-18-087	0,13	0,041
	IGT-18-053	0,03	0,04



HGT-18-093

0,35

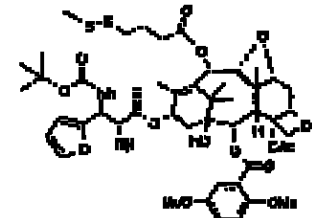
0.021



IGT-18-018

0,21

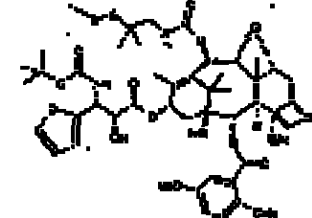
0,15



HGT-18-050

Q.35

0.13



IGT-15-075

0,026

0.036

Los conjugados de los taxanos de la invención y el agente de unión a la célula se pueden formar utilizando cualquiera de las técnicas conocidas actualmente en la técnica o que se desarrollen más adelante. En los documentos USP 5.416.064 y USP 5.475.092 se describen numerosos métodos de conjugación. El éster del taxano se puede modificar para dar un grupo amino libre y luego enlazarse al anticuerpo o a otro agente de unión a la célula mediante un conector lábil o un conector fotolábil. El éster del taxano puede condensarse con un péptido y subsiguientemente enlazarse a un agente de unión a la célula para producir un conector peptidasa lábil. El grupo hidroxilo del éster del taxano puede ser succinilado y enlazarse a un agente de unión a la célula para producir un conjugado que puede ser escindido por las esterases intracelulares para liberar el fármaco libre. Más preferiblemente, los éteres, ésteres o carbamatos de taxano se tratan para crear un grupo SH libre o protegido y luego los taxanos que

contienen disulfuro o tiol se unen al agente de unión a la célula mediante enlaces de disulfuro.

Conjugados representativos de la invención son anticuerpo-taxano, fragmento de anticuerpo-taxano, factor de crecimiento epidérmico (EGF)-taxano, hormona estimuladora del melanocito (MSH)-taxano, hormona estimuladora del tiroides (TSH)-taxano, estrógeno-taxano, análogo del estrógeno-taxano, andrógeno-taxano, análogo del andrógeno-taxano y folato-taxano.

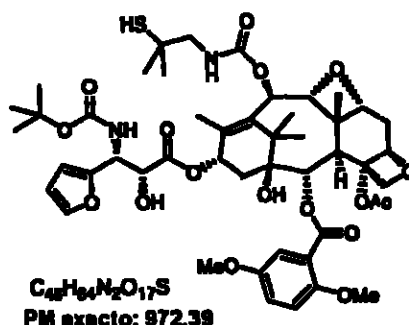
Los conjugados de taxano con anticuerpos, fragmentos de anticuerpo, hormonas proteínicas o peptídicas, factores de crecimiento proteínicos o peptídicos y otras proteínas se elaboran de la misma forma por métodos conocidos. Por ejemplo, los péptidos y anticuerpos se pueden modificar con reactivos de entrecruzamiento, tales como 3-(2-piridilditio)propionato de *N*-succinimidilo, 4-(2-piridilditio)pentanoato de *N*-succinimidilo (SPP), 4-succinimidil-oxicarbonil- α -metil- α -(2-piridilditio)-tolueno (SMPT), butirato de *N*-succinimidil-3-(2-piridilditio) (SDPB), butirato de *N*-sulfosuccinimidil-3-(2-(5-nitro-piridilditio) (SSNPB), 2-iminotiolano o anhídrido *S*-acetilsuccínico por métodos conocidos. Véanse, Carlsson *et al.*, 173 *Biochem. J.* 723-737 (1978); Blattler *et al.*, 24 *Biochem.* 1517-1524 (1985); Lambert *et al.*, 22 *Biochem.* 3913-3920 (1983); Klotz *et al.*, 96 *Arch. Biochem. Biophys.* 605 (1962); y Liu *et al.*, 18 *Biochem.* 690 (1979), Blakey y Thorpe, 1 *Antibody, Immunoconjugates & Radiopharmaceuticals*, 1-16 (1988), Worrell *et al.* 1 *Anti-Cancer Drug Design* 179-184 (1986). El agente de unión a la célula que contiene tiol libre o protegido obtenido de esta forma se hace luego reaccionar con un taxano que contiene disulfuro o tiol para producir los conjugados. Los conjugados se pueden purificar por HPLC o por filtración en gel.

Los conjugados taxano-anticuerpo monoclonal o taxano-agente de unión a la célula preferidos son los que están unidos mediante un enlace de disulfuro, como se ha indicado anteriormente, que son capaces de liberar las moléculas de taxano. Tales conjugados de unión a la célula se preparan por métodos conocidos, tales como por modificación de los anticuerpos monoclonales con piridil-ditiopropionato de succinimidilo (SPDP) (Carlsson *et al.*, 173 *Biochem. J.* 723-737 (1978)). El grupo tiopiridilo resultante se desplaza luego por tratamiento con taxanos que contienen tiol para producir conjugados enlazados por disulfuro. Alternativamente, en el caso de los arilditio-taxanos, la formación del conjugado de unión a la célula se realiza por

desplazamiento directo del aril-tiol del taxano por grupos sulfhidrilo previamente introducidos en las moléculas de anticuerpo. Conjugados que contienen de 1 a 10 fármacos de taxano unidos mediante un puente de disulfuro se preparan fácilmente por cualquier método.

- 5 Más específicamente, se trata una disolución del anticuerpo modificado por ditio-nitropiridilo a una concentración de 2,5 mg/mL en disolución tampón de fosfato de potasio 0,05M, a pH 7,5, que contiene EDTA 2mM, con el taxano que contiene tior (1,3 eq. molares/grupo ditiopiridilo). La liberación de la tio-nitropiridina del anticuerpo modificado se sigue espectrofotométricamente a 325 nm y se completa en
10 aproximadamente 16 horas. El conjugado taxano-anticuerpo se purifica y se libera del fármaco sin reaccionar y otro material de bajo peso molecular por filtración en gel a través de una columna de Sephadex G-25 o Sephacryl S300. El número de restos taxano enlazados por anticuerpo se puede determinar midiendo la relación entre la absorbancia a 230 nm y a 275 nm. Por este método se pueden enlazar mediante
15 enlaces de disulfuro una media de 1-10 moléculas de taxano/molécula de anticuerpo.

- El efecto de la conjugación sobre la afinidad del enlace hacia las células que expresan el antígeno se puede determinar utilizando métodos descritos previamente por Liu *et al.*, 93 *Proc. Natl. Acad. Sci* 8618-8623 (1996). La citotoxicidad de los taxanos y sus conjugados con el anticuerpo frente a líneas de células no adherentes,
20 tales como Namalwa y HL-60, se puede medir por extrapolación reversa de las curvas de proliferación celular como se describe en Goldmacher *et al.*, 135 *J. Immunol.* 3648-3651 (1985). La citotoxicidad de estos compuestos frente a las líneas de células adherentes, tales como COLO 205 y A-375, se puede determinar por ensayos clonogénicos como se describe en Goldmacher *et al.*, 102 *J. Cell Biol.* 1312-1319
25 (1986).

EJEMPLOS:**Síntesis del IGT-15-075-SH por conjugación**

5

7 α ,9 α -epoxi-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-(N-2,2-dimetil-2-sulfhidril-etilcarbamoil)-docetaxel (IGT-15-075-SH).^o

Se disolvió en un frasco pequeño 7 α ,9 α -epoxi-3'-desfenil-3'-(2-furil)-2-desbenzoil-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-10-(N-2,2-dimetil-2-sulfhidril-etilcarbamoil)-docetaxel (36 mg, 0,0353 mmoles) en una mezcla de metanol (1,0 mL) y acetato de etilo (0,73 mL). En un frasco separado se disolvió DTT (55 mg, 0,343 mmoles) en disolución tampón de KP 50mM, pH 7,5 (0,73 mL), que se añadió luego a la disolución de taxoide. La reacción se siguió por HPCL hasta que se encontró que se había completado (~19 horas). La reacción se extinguió con disolución tampón de KP 50 mM, pH 6,5 (6 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC usando una columna diol para obtener el producto deseado (27 mg, 79%) que se dividió inmediatamente en alícuotas y se almacenó para utilizarlo en la conjugación. m/z LC/MS para $C_{48}H_{64}N_2O_{17}SNa^+$: calculado: 995,4; encontrado: 995,5.

Conjugación de los taxoides a anticuerpos monoclonales.

Se eligieron anticuerpos huC242, que se enlazan al antígeno CanAg expresado preferentemente sobre la superficie de células tumorales del colon humano y en otros tumores sólidos, para su conjugación con los taxoides.

En la primera etapa, el anticuerpo se hizo reaccionar con el agente modificador 5-nitro-2-piridilditiobutanoato de N-sulfosuccinimidilo (SSNPB) para introducir grupos nitropiridilditio. Una disolución de anticuerpo huC242 (525 mg, 0,0036 mmoles) con una concentración de 8 mg/mL en una disolución tampón

30

85

acuosa que contenía fosfato de potasio 0,05M, cloruro de sodio 0,05M y ácido etilendiamintetra-acético (EDTA) 2mM, pH 6,5 (65,6 mL) se trató con un exceso molar 8 veces de una disolución de SSNPB (0,0288 mmoles, 13,62 mg) en dimetilacetamida (DMA) (3,28 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y luego se cargó en una columna de filtración en gel Sephadex G25 (50 mm x 35,5 mm, volumen de la columna = 700 mL) que había sido previamente equilibrada con una disolución tampón acuosa que contenía fosfato de potasio 0,05M, cloruro de sodio 0,05M y EDTA 2mM, pH 7,5 (65,6 mL). Las fracciones que contenían el anticuerpo modificado se recogieron y reunieron para obtener 502,4 mg (95,7%) del producto. Una pequeña alícuota del anticuerpo modificado se trató con ditiotreitól para escindir el disulfuro del nitro-piridilo y la nitropiridin-2-iona liberada se midió espectrofotométricamente ($\epsilon_{325\text{nm}} = 10.964 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, $\epsilon_{280\text{nm}} = 3.344 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ para la nitropiridin-2-iona, y $\epsilon_{280\text{nm}} = 217.560 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ para el anticuerpo). Se enlazaron una media de 4,53 moléculas de nitropiridil-disulfuro por molécula de anticuerpo.

El anticuerpo modificado (502,0 mg, 0,0034 mmoles) se diluyó a 2,5 mg/mL en la disolución tampón anterior a pH 7,5 y luego se trató con una disolución del taxoide IGT-15-075 (0,020 mmoles, 19,5 mg) en DMA, de forma que la concentración final de DMA en la disolución tampón fue de 20%. La mezcla de conjugación se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó pasándola a través de una columna de filtración en gel Sephacryl S300 (50 mm x 42 cm, volumen de columna = 825 mL) que previamente se había equilibrado con una disolución de tampón fosfato salino (PBS) a pH 6,5. Las fracciones que contenían el conjugado anticuerpo monomérico-taxoide se reunieron y se dializaron en la disolución tampón de PBS. El conjugado final (251 mg) se analizó espectrofotométricamente utilizando los coeficientes de extinción siguientes: ($\epsilon_{323\text{nm}} = 4.299 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, $\epsilon_{280\text{nm}} = 565 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ para el taxoide, y $\epsilon_{280\text{nm}} = 217.560 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ para el anticuerpo). El conjugado contenía, de media, 4,16 de taxoide.

30

Ensayo de unión.

Las afinidades de enlace relativas del anticuerpo huC242 y su conjugado taxoide con las células tumorales de colon humano HT-29 que expresan el antígeno se determinaron utilizando un ensayo basado en la fluorescencia. Se añadieron el conjugado anticuerpo-taxoide y el anticuerpo desnudo a concentraciones iniciales

35

de 1 a 10^{-7} M en placas de 96 pozos de fondo redondo y se valoraron utilizando diluciones de 3 veces en serie, de manera que había duplicados para cada concentración. Se añadieron células HT-29, en concentración de 50.000 células por pozo, en cada pozo que contenían distintas concentraciones de anticuerpo o conjugado, así como en los pozos de control. Las placas se incubaron en hielo durante 3 horas. Después del periodo de incubación, las células en la placa se lavaron y se añadió un anticuerpo secundario marcado por fluorescencia que se enlaza al IgG humanizado, como el huC242, y las placas se incubaron durante 1 hora en hielo. Las placas se lavaron de nuevo después del periodo de incubación, y las células se fijaron con una disolución de formaldehído/PBS al 1%. Se midió la fluorescencia en cada pozo de las placas utilizando un analizador de fluorescencia Becton Dickinson FACSCalibur. Los datos se representan como porcentaje de la fluorescencia máxima obtenida para la concentración más alta de anticuerpo o conjugado (Fig. 1).

Los resultados demuestran que la conjugación de los taxoides a los anticuerpos no altera la afinidad de enlace a las células diana.

Potencia y especificidad *in vitro* del conjugado huC242-taxoide.

Se añadieron muestras de taxoide libre o de conjugado huC242-taxoide en una placa de cultivo de 96 pozos de fondo plano y se valoraron utilizando diluciones en serie que variaban de 1×10^{-12} M a 3×10^{-7} M. Se añadieron células tumorales de colon humano, COLO 205, o células de melanoma humano, A-375, a los pozos de forma que había muestras por triplicado para cada concentración de fármaco en cada línea celular. Las placas se incubaron a 37°C en una atmósfera de 5% de CO₂ durante 4 días.

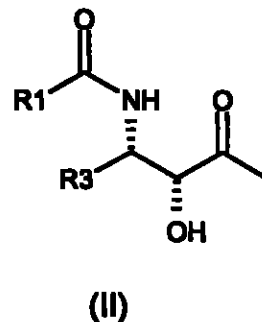
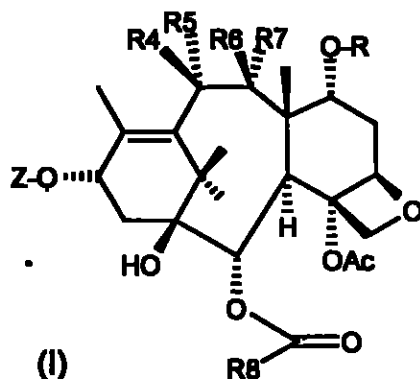
Al final del periodo de incubación, se añadieron a cada pozo 20 µL de reactivo de tetrazolio WST-8 [2-(2-metoxi-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfófenil)-2-tetrazolio, sal monosódica] y las placas se volvieron a introducir en el incubador durante 2 horas. Se midió luego la absorbancia en cada pozo de las placas utilizando un lector de placas Molecular Devices a 450 nm. La fracción de supervivencia de las células para cada concentración de taxoide o conjugado se representa en las figuras 2a y 2b.

Los resultados demuestran que la conjugación con los anticuerpos hace que el taxoide tenga una elevada especificidad de diana. Así, el huC242-taxoide es muy

potente eliminando células diana COLO 205 de cáncer de colon humano con un valor de la IC_{50} de $8 \times 10^{-11} M$. Por el contrario, las células con antígeno negativo son aproximadamente 150 veces menos sensibles, con un valor de la IC_{50} de $1,2 \times 10^{-8} M$, lo que demuestra la especificidad de antígeno del efecto citotóxico (Fig. 2x). Por otra parte, el toxoide libre es igualmente potente frente a ambas líneas celulares ($IC_{50} \sim 1 \times 10^{-10} M$ (Fig. 2b).

REIVINDICACIONES

1 - Taxanos que tienen la siguiente fórmula (I):



en los que Z = H o un radical de fórmula II.

- 5 **R₁ es un conector o un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, -OR₂ o un carbamato formado a partir de cualquiera de dichos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, alquénilos o alquínulos que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tienen de 3 a 10 átomos de carbono o arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.**

- 15 **R₂ es un radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.**

R₃ es un conector o un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

- 20 **R₄ es un conector, H, un radical hidroxilo, un alcoxi, un alquenilo, un radical, opcionalmente sustituido, alcanilo, aroilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalcanilo, alcoxiacetilo, alquiloacetilo, alquiloiloxiacetilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, carbamilo, alquilcarbamilo o dialquilcarbamilo, un éter, éster o carbamato heterocíclico o de arilo o un éster o éter de alquilo o alquenilo**
- 25 **lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o un carbamato de fórmula -OCOX, en la que X es un heterociclo que contiene nitrógeno, tales**

como piperidino, morfolino, piperazino, N-metilpiperazino, sustituido o no sustituido, o un carbamato de fórmula $-\text{CONR}_9\text{R}_{10}$, en la que R_9 y R_{10} son el mismo o diferentes y son H, alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o arilo sencillo o sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

5 R_6 o R_7 son H.

R_8 es H.

R_7 o R_8 y R forman un enlace (éter cíclico).

R_9 = arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

10 2 - Compuestos de fórmula (I) en la que R_1 es $-\text{OR}_2$ o un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

3 - Compuestos de fórmula (I) en la que R_2 es un grupo alquilo y más preferiblemente un grupo alquilo sustituido, tal como un grupo ter-butilo.

4 - Compuestos de fórmula (I) en la que R_4 es un conector o un radical alcaniloxi.

15 5 - Compuestos según la reivindicación 1 en los que R_1 se elige entre los siguientes sustituyentes: t-butoxi, crotilo, dimetilacrililo, isobutenilo, hexenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, furilo, pirolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, oxazolilo, indolilo, benzofuranilo o benzotienilo.

20 6 - Compuestos según la reivindicación 5 en los que R_1 es t-butoxi, isobutenilo, crotilo, dimetilacrililo, tienilo, tiazolilo o furilo.

7 - Compuestos según la reivindicación 1 en los que R_2 se elige entre los siguientes sustituyentes: crotilo, dimetilacrililo, propenilo, isobutenilo, hexenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, furilo, pirolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, morfolino, piperidino, piperazino, oxazolilo, indolilo, benzofuranilo o benzotienilo.

25 8 - Compuestos según la reivindicación 7 en los que R_3 es iso-butenilo, crotilo, dimetilacrililo, tienilo, tiazolilo, piridilo, ter-butilo o furilo.

9 - Compuestos según la reivindicación 1 en los que los grupos enlazantes son grupos que contienen grupos disulfuro, grupos tioéter, grupos ácido lábiles, grupos foto-lábiles, grupos peptidasa lábiles y grupos esterasa lábiles.

10 - Compuestos según la reivindicación 9 en los que el grupo enlazante contiene grupos disulfuro y grupos tioéter.

11 - Compuestos según la reivindicación 10 en los que el grupo enlazante es un grupo que contiene tior o disulfuro, la cadena lateral que contiene el grupo tior o disulfuro puede ser lineal o ramificada, aromática o heterocíclica.

12 - Compuestos según la reivindicación 11, en los que el grupo enlazante en R1 se elige entre los siguientes sustituyentes:

10 $-(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-O(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-(CR_{13}R_{14})_m(CR_{17}=CR_{18})(CR_{15}R_{16})_m(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-O-(CR_{13}R_{14})_m(CR_{17}=CR_{18})(CR_{15}R_{16})_m(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-NR_{12}(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, fenil-X'SZ', furil-XSZ', oxazolil-X'SZ', tiazolil-X'SZ', tienil-X'SZ', imidazolil-X'SZ', morfolino-X'SZ', -piperazino-X'SZ', piperidino-XSZ', -furil-X'SZ', -tienil-X'SZ', -tiazolil-X'SZ' y

15 -N-metilpiperazino-X'SZ', -morfolino-X'SZ', -piperazino-X'SZ', -piperidino-X'SZ', o -N-metilpiperazino-X'SZ', en los que:

- Z' es H, un grupo protector de tior o SR',
- y en los que -X' es un enlace directo o un alquilo lineal o un alquilo ramificado que tiene de 1-10 átomos de carbono o un polietilenglicol espaciador con 2 a 20 unidades etilenoxi que se repiten,
- 20 - R' y R₁₂ son el mismo o diferentes y son alquilo lineal, alquilo ramificado o alquilo cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o aro sencillo o sustituido o heterocíclico, y R₁₂ puede ser además H,
- R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆ son el mismo o diferentes y son H o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
- 25 - R₁₇ y R₁₈ son H o alquilo,
- n es un número entero de 1 a 10,
- m es un número entero de 1 a 10 y puede ser también 0,
- y es un número entero de 1 a 20 y puede ser también 0.

30

13 - Compuestos según la reivindicación 11, en los que el grupo enlazante en R4 se elige entre los siguientes sustituyentes:

$-O(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-OCO(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$,

$-\text{O}(\text{CR}_{13}\text{R}_{14})_m(\text{CR}_{17}=\text{CR}_{18})(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_y\text{SZ}'$, $-\text{OCO}-(\text{CR}_{13}\text{R}_{14})_m(\text{CR}_{17}=\text{CR}_{18})-$
 $(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_y\text{SZ}'$, $-\text{CONR}_{12}(\text{CR}_{13}\text{R}_{14})_m(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_y\text{SZ}'$,
 $-\text{OCO-fenil-X'SZ}'$, $-\text{OCO-furil-X'SZ}'$, $-\text{OCO-oxazolil-X'SZ}'$, $-\text{OCO-tiazolil-X'SZ}'$, $-\text{OCO-tienil-X'SZ}'$, $-\text{OCO-imidazolil-X'SZ}'$, $-\text{OCO-morfolino-X'SZ}'$, $-\text{OCO-piperazino-X'SZ}'$,
 5 $-\text{OCO-piperidino-X'SZ}'$ y $-\text{OCO-N-metilpiperazino-X'SZ}'$, o
 $-\text{OCO-N-metilpiperazino-X'SZ}'$, en los que:

- Z' es H, un grupo protector de tiol o SR',
- en los que X' es un enlace directo o un alquilo lineal o un alquilo ramificado que tiene de 1-10 átomos de carbono o un polietilenglicol espaciador con 2 a 20 unidades etilenoxi que se repiten,
- 10 - R' y R₁₂ son el mismo o diferentes y son alquilo lineal, alquilo ramificado o alquilo cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o arilo sencillo o sustituido o heterocíclico, y R₁₂ puede ser además H,
- R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆ son el mismo o diferentes y son H o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
- 15 - R₁₇ y R₁₈ son H o alquilo,
- n es un número entero de 1 a 10,
- m es un número entero de 1 a 10 y puede ser también 0,
- y es un número entero de 1 a 20 y puede ser también 0.

20

14 - Compuestos según la reivindicación 11, en los que el grupo enlazante en R3 se elige entre los siguientes sustituyentes: -
 $(\text{CR}_{13}\text{R}_{14})_m(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_y\text{SZ}'$, $-(\text{CR}_{13}\text{R}_{14})_m(\text{CR}_{17}=\text{CR}_{18})-$
 $(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_y\text{SZ}'$, fenil-X'SZ', furil-X'SZ', oxazolil-X'SZ', tiazolil-X'SZ', tienil-
 25 X'SZ', imidazolil-X'SZ', en los que:

- Z' es H, un grupo protector de tiol o SR',
- en los que X' es un enlace directo o un alquilo lineal o un alquilo ramificado que tiene de 1-10 átomos de carbono o un polietilenglicol espaciador con 2 a 20 unidades etilenoxi que se repiten,
- 30 - R' es un alquilo lineal, alquilo ramificado o alquilo cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o arilo sencillo o sustituido o heterocíclico,

- R_{13} , R_{14} , R_{15} y R_{16} son el mismo o diferentes y son H o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
- R_{17} y R_{18} son H o alquilo,
- n es un número entero de 1 a 10,
- 5 - m es un número entero de 1 a 10 y puede ser también 0,
- y es un número entero de 1 a 20 y puede ser también 0.

15 - Compuestos según la reivindicación 1, en los que R_8 es 3-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 2,5-dimetoxifenilo, furilo, pirolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, oxazolilo, indolilo, benzofuranilo o benzotienilo.

- 10 16 - Compuestos según la reivindicación 1, en los que R_5 es H y R_1 y R_7 forman un enlace.

17 - Compuestos según la reivindicación 1 en los que en el compuesto de fórmula (I):

R_4 es el conector.

- 15 Z = H o un radical de fórmula II.

- 20 R_1 es un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, $-OR_2$ o un carbamato formado a partir de cualquiera de dichos alquilos que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilos o alquinilos que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilos o cicloalquenilos que tienen de 3 a 10 átomos de carbono o arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

- 25 R_2 es un radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R_3 es un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

- 30 R_4 es el grupo enlazante.

R_6 o R_7 es H.

R_8 es H.

R₁ es un anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

Z es un radical de fórmula II.

R₃ es anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquienilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquienilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

R₁ es un anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

Z es un radical de fórmula II.

R₁ es un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alqueno o alquino que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalqueno que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, —OR₂ o un carbamato formado a partir de cualquiera de dichos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, alquenos o alquinos que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalqueno que tienen de 3 a 10 átomos de carbono o arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R_2 es un radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquénilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquénilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

6 R_3 es el grupo enlazante.

R_4 es H, un radical hidroxilo, un alcoxi, un alquénilo, un radical, opcionalmente sustituido, alcanilo, aroilo, alquénilo, alquinoilo, cicloalcanilo, alcoxiaacetilo, alquiloacetilo, alquiloalcanilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, carbamilo, alquilcarbamilo o dialquilcarbamilo, un éter, 10 éster o carbamato heterocíclico o de anillo o un éster o éter de alquilo o alquénilo lineal ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o un carbamato de fórmula $-OCOX$, en la que X es un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como piperidino, morfolino, piperazino, N-metilpiperazino sustituidos o no sustituidos, o un carbamato de fórmula $-CONR_9R_{10}$, en la que R_9 y R_{10} son el mismo o diferente y 15 son H, alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o anillo sencillo o sustituido que tiene de 5 a 10 átomos de carbono.

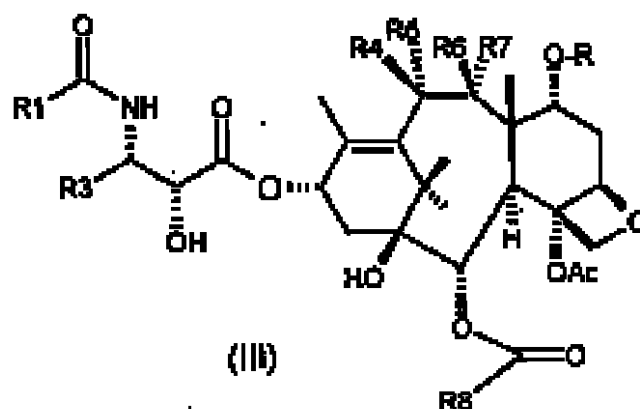
R_5 o R_7 son H.

R_6 es H.

R_7 o R_8 y R forman un enlace (éter cíclico).

20 R_9 es un anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

20 - Un agente citotóxico que comprende uno o más taxanos enlazados covalentemente con un agente de unión a la célula a través de un grupo enlazante, en el que al menos uno de dichos taxanos es un compuesto representado por la 25 fórmula (III):



en la que:

R_1 es un conector.

R_2 es un radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R_3 es un anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

R_4 es H, un radical hidroxil, un alcoxi, un alqueniloxi, un radical, opcionalmente sustituido, alcandiloxi, aroloxi, alquenciloxi, alquinoxiloxi, cicloalcandiloxi, alcoxiacetilo, alquiloacetilo, alquiloxicarboniloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, carbamoiloxi, alquilarbamoiloxi o dialquilarbamoiloxi, un éter, éster o carbamato heterocíclico o de anillo o un éster o éter de alquilo o alquenilo lineal ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o un carbamato de fórmula $-OCOX$, en la que X es un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como piperidino, morfolino, piperazino, N-metilpiperazino sustituidos o no sustituidos, o un carbamato de fórmula $-OCONR_5R_{14}$, en la que R_5 y R_{14} son el mismo o diferente y son H, alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o anillo sencillo o sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

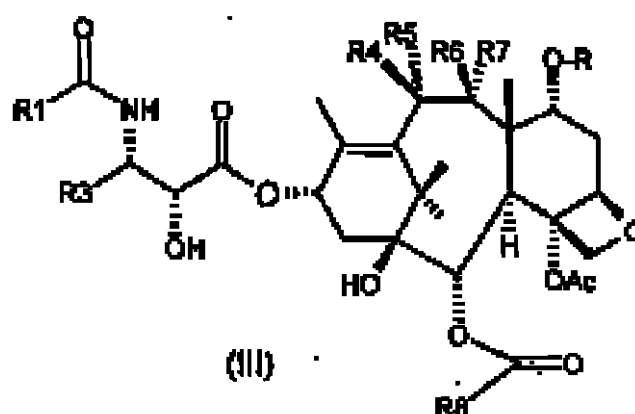
R_6 o R_7 son H.

R_8 es H.

R_7 o R_8 y R forman un enlace (éter cíclico).

R_9 = anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico

21 - Un agente citotóxico que comprende uno o más taxanos enlazados covalentemente con un agente de unión a la célula a través de un grupo enlazante, en el que al menos uno de dichos taxanos es un compuesto representado por la fórmula (III):



en la que:

R₁ es un anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquínilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, -OR₂ o un carbamato formado a partir de cualquiera de dichos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilos o alquínilos que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tienen de 3 a 10 átomos de carbono o anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R₂ es un radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquínilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R₃ es un conector.

R₄ es H, un radical hidroxilo, un alcoxi, un alquenilo, un radical, opcionalmente sustituido, alcanoilo, alcoxi, alquenilo, alquínilo, cicloalcanoilo, alcoxiacetilo, alquiloacetilo, alquiloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, carbamilo, alquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, un éter, éster o carbamato heterocíclico o de anillo o un éster o éter de alquilo o alquenilo lineal ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o un carbamato de fórmula -OCOX, en la que X es un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como piperidino, morfolino, piperazino, N-metilpiperazino sustituidos o no sustituidos, o un carbamato de fórmula -OCONR₉R₁₀, en la que R₉ y R₁₀ son el mismo o diferente y son H, alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o anillo sencillo o sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

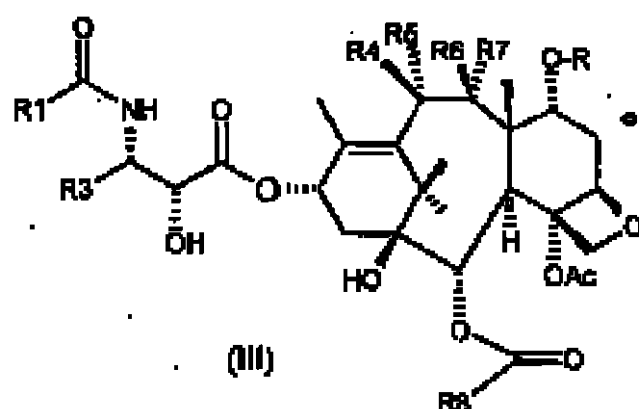
R₅ o **R₇** son H.

R_4 es H.

R_5 o R_6 y R forman un enlace (éter cíclico).

R_7 = anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

- 5 22 - Un agente citotóxico que comprenda uno o más taxanos enlazados covalentemente con un agente de unión a la célula a través de un grupo enlazante, en el que al menos uno de dichos taxanos es un compuesto representado por la fórmula (III):



- 10 en la que;

R_1 es un anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alqueno o alquino que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalqueno que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, -OR₂ o un carbamato formado a partir de cualquiera de dichos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, alquenos o alquinos que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalqueno que tienen de 3 a 10 átomos de carbono o anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R_2 es un radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alqueno o alquino que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalqueno que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R_3 es un anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alqueno o alquino que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalqueno que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

R_4 es un conector.

R_6 o R_7 son H.

R_8 es H.

R_7 o R_8 y R forman un enlace (éter cíclico).

5 R_9 = anillo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico

23 - Una composición terapéutica que comprende:

(A) una cantidad terapéuticamente eficaz del agente citotóxico según una cualquiera de las reivindicaciones 19, 20, ó 21; y

10 (B) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

24 - El agente citotóxico según una cualquiera de las reivindicaciones 19, 20 ó 21 en el que el agente de unión a la célula se elige entre el grupo que consiste en: anticuerpos, un fragmento de anticuerpo, interferonas, linfoquinas, hormonas, vitaminas, factores de crecimiento, factores estimuladores de colonias y transferrina.

15 25 - El agente citotóxico según una cualquiera de las reivindicaciones 19, 20 ó 21 en el que el agente de unión a la célula es un anticuerpo.

26 - El agente citotóxico según una cualquiera de las reivindicaciones 19, 20 ó 21 en el que el agente de unión a la célula es un anticuerpo monoclonal.

20 27 - El agente citotóxico según una cualquiera de las reivindicaciones 19, 20 ó 21 en el que el agente de unión a la célula es un fragmento de anticuerpo específico del antígeno.

28 - El agente citotóxico según una cualquiera de las reivindicaciones 19, 20 ó 21 en el que el fragmento de anticuerpo es sFV, Fab, Fab' o F(ab')₂.

25 29 - El agente citotóxico según una cualquiera de las reivindicaciones 19, 20 ó 21 en el que el agente de unión a la célula es factor de crecimiento o un factor estimulador de colonias.

30 - Un método para eliminar poblaciones celulares seleccionadas que comprende poner en contacto las células diana o el tejido que contiene las células diana con una cantidad eficaz del agente citotóxico según una cualquiera de las reivindicaciones 20, 21, ó 22.

Fig. 1: Afinidades de enlace relativas del anticuerpo huC242 y su conjugado con toxoide huC242-IGT-15-075

5

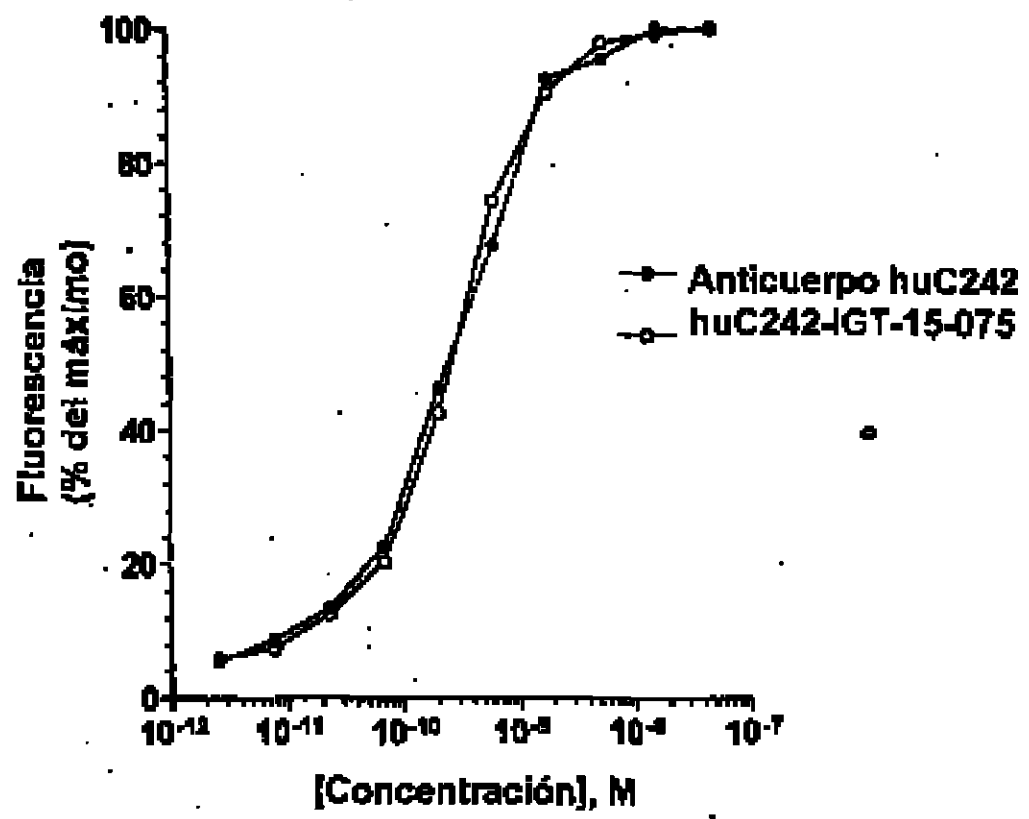
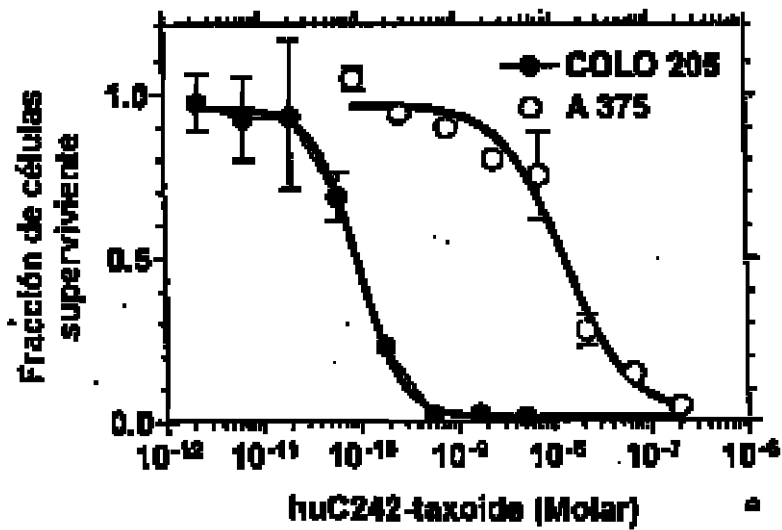
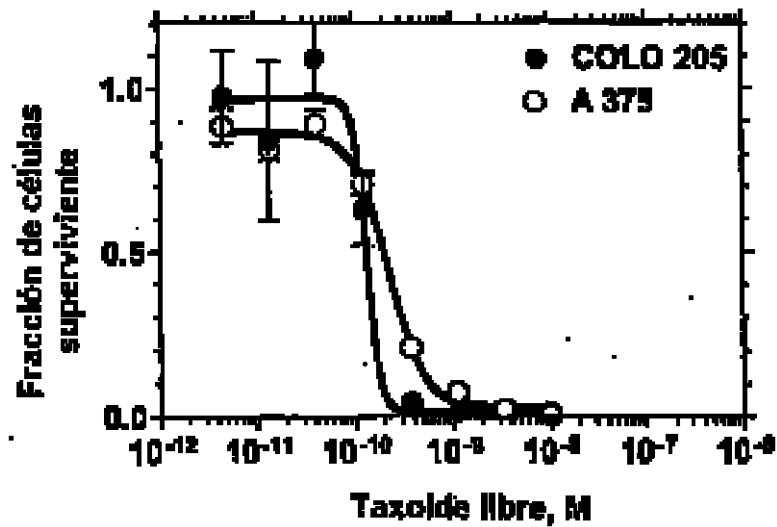


Fig. 2a. Potencia *in vitro* del huC242-taxoide IGT-15-075 frente a células COLO 205 positivas en el antígeno y células A-375 negativas en el antígeno.



5

Fig. 2b: Potencia *in vitro* del taxoide IGT-15-075 libre frente a células COLO 205 y A-375.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/014177

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D493/06 C07K16/30 A61K39/385 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS OF SEARCH

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D C07K

Documentation searched other than minimum documentation or for which such documents are included in the data reported

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search term used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Class of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/23473 A (RHONE-POULENC RORER S.A.; SOUCHARD, HERVE; COMMERCON, ALAIN) 3 July 1997 (1997-07-03)	1-16
Y	claim 1	1-30
Y	WO 2004/013093 A (IMMUNOGEN, INC) 12 February 2004 (2004-02-12) figures 2,4,6	1-30
Y	WO 03/097625 A (IMMUNOGEN, INC) 27 November 2003 (2003-11-27) figure 2	1-30
Y	WO 01/38318 A (IMMUNOGEN, INC) 31 May 2001 (2001-05-31) figure 2	1-30
	-/-	

☒ Former documents are listed in the comparison of Doc C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A document disclosing the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *B earlier document but published on or after the international filing date
- *C document which may have priority claims or which is cited in evidence the publishing date of another document or other special reason (see specification)
- *D document relating to the state of the art, invention or other matter
- *E document published prior to the international filing date but which has the priority claim claimed

- *F document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to emphasize the principle or theory underlying the invention
- *G document of particular relevance the claimed invention cannot be distinguished from or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *H document of particular relevance the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *I document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2006

Date of mailing of the international search report

06/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. Box 1, 4800 Postbus 1
NL-2200 AD The Hague
Tel. (+31-70) 940-2990, fax (+31-70) 940-2991,
Fax (+31-70) 940-2992

Authorized officer

Steendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent application No.
PCT/EP2005/014177

Continuation. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Content of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	QJINA ZHAO ET AL: "Tumor-specific novel taxoid-monoclonal antibody conjugates." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 45, no. 26, 19 December 2002 (2002-12-19), pages 5620-5623, XP002331656 ISSN: 0022-2623 page 5621	1-30
Y	MILLER MICHAEL L ET AL: "Synthesis of potent taxoids for tumor-specific delivery using monoclonal antibodies" BIORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 14, no. 15, 2 August 2004 (2004-08-02), pages 4079-4082, XP002331657 ISSN: 0960-804X the whole document	1-30
Y	MILLER MICHAEL L ET AL: "Synthesis of taxoids with improved cytotoxicity and solubility for use in tumor-specific delivery" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 47, no. 20, 23 September 2004 (2004-09-23), pages 4802-4805, XP002331658 ISSN: 0022-2623 page 4803	1-30
A	EP 0 617 034 A (VIRGINIA TECH INTELLECTUAL PROPERTIES, INC) 28 September 1994 (1994-09-28) claim 1	15

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2006/014177

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9723473 A	03-07-1997	AT 250593 T	15-10-2003
		AU 712597 B2	11-11-1999
		AU 1180997 A	17-07-1997
		BE 63204 B1	29-06-2001
		BE 102569 A	30-04-1999
		BR 9612135 A	13-07-1999
		CA 2238884 A1	03-07-1997
		CN 1205697 A	20-01-1999
		CZ 9801261 A3	16-09-1998
		DE 69630145 D1	30-10-2003
		DE 69630145 T2	15-07-2004
		DK 876362 T3	02-02-2004
		DZ 2149 A1	23-10-2002
		EA 1533 B1	23-04-2001
		EP 0876362 A1	11-11-1998
		ES 2202490 T3	01-04-2004
		FR 2742751 A1	27-06-1997
		HK 1017895 A1	23-08-2003
		HU 9904046 A2	29-04-2001
		IL 124994 A	06-12-2000
		IN 186768 A1	03-11-2001
		IN 189469 A1	28-09-2002
		IN 188470 A1	28-09-2002
		JP 2000502671 T	07-03-2000
		MA 25412 A1	20-12-2004
		NO 982580 A	05-06-1998
		NZ 324337 A	27-03-2000
		QA 10700 A	27-11-2002
		PL 327405 A1	07-12-1998
		PT 876362 T	27-02-2004
		RO 116194 B1	30-11-2000
		SK 85398 A3	04-11-1998
		TR 9801179 T2	21-10-1998
		US 5728849 A	17-03-1998
		ZA 9610737 A	27-06-1997
WO 2004013093 A	12-02-2004	AU 2003247587 A1	23-02-2004
		BE 0313197 A	09-08-2005
		CA 2494074 A1	12-02-2004
		CN 1684948 A	19-10-2005
		EP 1534674 A2	01-06-2005
		JP 2005539009 T	22-12-2005
		HK PA05001390 A	29-07-2005
		US 2005026997 A1	03-02-2005
		US 2005085613 A1	21-04-2005
WO 03097625 A	27-11-2003	AU 2003210731 A1	02-12-2003
		CA 2485424 A1	27-11-2003
		EP 1506181 A1	16-02-2005
		JP 2005533026 T	04-11-2005
		US 6696767 B1	22-07-2003
WO 0138318 A	31-05-2001	AU 705588 B2	25-09-2003
		AU 1914901 A	04-06-2001
		CA 2388063 A1	31-05-2001
		EP 1242401 A1	25-09-2002
		JP 2003514903 T	22-04-2003
		NZ 517772 A	26-03-2004

Form PCT/ISA/210 (part of family sheet) (April 2003)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/014177

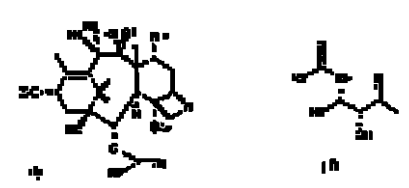
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0617034	A	28-09-1994	AU 678423 B2 29-05-1997
		AU 5647494 A	15-09-1994
		CA 2118867 A1	12-09-1994
		CN 1108653 A	20-09-1995
		FI 941137 A	12-09-1994
		HU 69170 A2	28-08-1995
		JP 6329650 A	29-11-1994
		NO 940825 A	12-09-1994
		NZ 250998 A	27-02-1996
		US 5703247 A	30-12-1997

From PCT/EP2005/014177 (not shown)

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad 04292898.1 (32) Fecha 07/12/2004 (33) Pais EP		(51) Int. Cl. C07D 493/08 (71) Solicitante(s) AVENTIS PHARMA S.A. (72) Inventor(es) MICHAEL L. MILLER Y OTROS. (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(35) Fecha límite inicio fase nacional: 07/07/2007 (36) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 02/12/2006 No. de solicitud PCT/EP2005/014177		(87) Publicación internacional Fecha: 15/06/2006 N° publicación: WO 2006/067258 A3	
(54) Título: AGENTES CITOTOXICOS QUE COMPRENDEN TAXANOS NUEVOS.			

Reivindicación(es):

1 - Taxanos que tienen la siguiente fórmula (I):



en los que Z = H o un radical de fórmula II.

R₁ es un conector o un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alqueno o alquino que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalqueno que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, -OR₅ o un carbamato formado a partir de cualquiera de dichos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, alquileno o alquino que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalqueno que tienen de 3 a 10 átomos de carbono o arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R₂ es un radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alqueno o alquino que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalqueno que tiene de 3 a 10

átomos de carbono, arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R₃ es un conector o un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alqueno o alquino que tiene de 2 a 10 átomos de

carbono, cicloalquilo o cicloalqueno que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

R₄ es un conector, H, un radical hidroxí, un alcoxi, un alquenilo, un radical, opcionalmente sustituido, alcanilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalcanilo, alcoxibencilo, alquilbencilo, alquinoxibencilo, cicloalquiloxi, cicloalqueno, carbamato, alquilcarbamato o dialquilcarbamato, un éter, éster o carbamato heterocíclico o de arilo o un éster o éter de alquilo o alqueno lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o un carbamato de fórmula -OCOX, en la que X es un heterocíclico que contiene nitrógeno, tales como piperidino, morfolino, piperazino, N-metilpiperazino, sustituido o no sustituido, o un carbamato de fórmula -OCONR₆R₇, en la que R₆ y R₇ son el mismo o diferentes y son H, alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o arilo sencillo o sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

R₆ o R₇ son H.

R₈ es H.

R₉ o R₉ y R forman un anillo (éster cíclico).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-057897-00000-0000

Fecha: 2007-05-08 10:45:53

Fin: 11 PAJCHTEYII

Act: 411 PRESENTACION

Dir: 2025 NUCREACION

Eve: 375 FABENACIONAL

Folios: 107



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A RAMITE
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 ☐

Antonio M. Nino C.
Firma Responsable

Fecha Junio 6/07-

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

109

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA S.A.

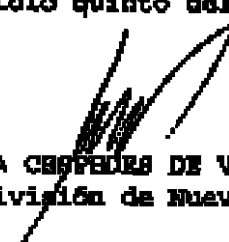
REFERENCIA	Radicación No.	7 57597
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/014177
	Fecha inicio fase nacional	07/07/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	.. 0000 8908

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese al presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENEA CHEPHER DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
Fecha _____
adpell **27 JUL 2007**

Ref